

**Etude thérapeutique des
Glucosides de Digitalis Lanata
(Digilanide)**

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine
de Montpellier

le 26 Mai 1942

par

GEORGES MAZOYER

Ancien externe des Hôpitaux de Montpellier

né le 28 janvier 1916 à Marvejols (Lozère)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**EXAMINATEURS
DE LA THÈSE**

MM. L. RIMBAUD, prof. *Président*.
M. JANBON prof.
P. RIMBAUD, agrégé
J.M. BERT, agrégé.

Assesseurs

MONTPELLIER
IMPRIMERIE DE LA CHARITÉ
(PIERRE ROUGE)

1942

**Etude thérapeutique des
Glucosides de Digitalis Lanata
(Digilanide)**

**Etude thérapeutique des
Glucosides de Digitalis Lanata
(Digilanide)**

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine
de Montpellier

le 26 Mai 1942

par

GEORGES MAZOYER

Ancien externe des Hôpitaux de Montpellier

né le 26 janvier 1916 à Marvejols (Lozère)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**EXAMINATEURS
DE LA THÈSE**

MM. L. RIMBAUD, prof. *Président.*
M. JANBON prof.
P. RIMBAUD, agrégé
J.M. BERT, agrégé.

} *Assesseurs*

MONTPELLIER

IMPRIMERIE DE LA CHARITÉ

(PIERRE-ROUGE)

1942

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

PROFESSEURS

Chaires :

Anatomie	MM. J. DELMAS.
Histologie	TURCHINI.
Physiologie	HÉDON.
Chimie biologique médicale et toxicologie	CRISTOL.
Physique médicale	PECH.
Anatomie pathologique et médecine expérimentale	BAUMEL.
Microbiologie	LISBONNE.
Pathologie et thérapeutique générales	PAGÈS.
Thérapeutique et matière médicale	JANBON.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	PUECH.
Hygiène	CARRIEU.
Médecine légale et médecine sociale	VIDAL.
Pathologie médicale et clinique propédeutique	BOULET.
Clinique médicale	L. RIMBAUD.
	GIRAUD <i>doyen</i> .
Clinique chirurgicale	MASSABUAU, <i>assesseur</i> .
	RICHE.
Clinique obstétricale	P. DELMAS.
Clinique des maladies mentales et nerveuses	EUZIÈRE, <i>doyen hon.</i>
Clinique des malad. des enf et hygi du 1 ^{er} âge.....	BOUDET.
Clinique de dermato-syphiligraphie.....	MARGAROT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ETIENNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	JEANBRAU
Clinique gynécologique	LAPEYRE.
Clinique ophtalmologique	DÉJEAN.
Clinique d'oto-rhino-lar. et chir. maxillo-faciale	TERRACOL.

Chargés de cours :

Anatomie.....	LAUX.
Histologie.....	GRANEL.
Radiologie.....	LAMARQUE.
Propédeutique chirurgicale	AIMES.

Professeurs honoraires

MM. TÉDENAT, FORGUE, ESTOR, BERTIN-SANS, CABANNES,
GALAVIELLE, VIRES, BOSC, VILLARD, GRYNFELT.

CHARGÉS D'ENSEIGNEMENTS COMPLÉMENTAIRES

Chimie.....	MONNIER <i>agrégé</i> .	Clinique de la tuber-	
Microbiologie	CARRÈRE <i>agrégé</i> .	culose.....	VIDAL, <i>professeur</i> .
Histoire nat. médic.	HARANT, <i>agrégé</i> .	Pathologie chirur. ...	MOURGUE-
Pharmacologie	HARANT, <i>agrégé</i> .	— —	MOLINES, <i>agr.</i>
Pathologie médicale.	BOUCOMONT, <i>agr.</i>		TRUC, <i>agrégé</i> .
— —	BERT, <i>agrégé</i> .	Chirurgie expériment....	GUIBAL, <i>agrégé</i> .
Propédeutique médi.	P. RIMBAUD, <i>agr.</i>	Médecine opératoire.	ROUX, <i>agrégé</i> .
Clinique des malad.		Accouchements	CADÉRAS
contagieuses	JANBON, <i>professeur</i> .		de KERLEAU, <i>agr.</i>
		Stomatologie	FERRIER, <i>d^r en méd.</i>

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Médecine	MM. P. RIMBAUD	Chirurgie.....	MM. MOURGUE-MOLINES
—	BOUCOMONT	—	GUIBAL
—	BERT	—	ROUX
—	LAFON, <i>chargé d'agr.</i>	Urologie	TRUC
Chimie.....	MONNIER.	Accouchements....	CADÉRAS
Bactériologie ...	CARRÈRE.		DE KERLEAU
Hist. nat. médic.	HARANT.		

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. L. RIMBAUD, Professeur, *Président*. MM. P. RIMBAUD, *agrégé*.
M. JANBON, Professeur J.M. BERT, *agrégé*.



A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE

A MES GRANDS-PARENTS

A MA MÈRE ET A MON PÈRE

A MA FEMME

A LA MÉMOIRE DE MON BEAU-PÈRE

A MA BELLE-MÈRE

A MES TANTES ET A MES ONCLES

A MES COUSINS

À MES BELLES-SŒURS ET A MON BEAU-FRÈRE

MEIS ET AMICIS

AVANT-PROPOS

Au seuil de notre carrière professionnelle, nous tenons à témoigner ici notre reconnaissance à tous ceux qui ont contribué à notre formation médicale.

Monsieur le Professeur L. RIMBAUD, qui nous fait aujourd'hui l'honneur de présider notre Jury de Thèse, nous a accueilli dans son service avec une bienveillance que nous ne saurions oublier. Au cours du long séjour que nous avons effectué au rang de ses externes, son enseignement clinique si clair et si précis a considérablement enrichi nos connaissances médicales. Puisseons-nous retenir les leçons de ce Maître pour qui nous aurons toujours une profonde admiration.

Nous remercions également Monsieur le Professeur JANBON qui a bien voulu accepter de faire partie de notre Jury.

Monsieur le Professeur P. RIMBAUD a su être le conseiller amical du jeune externe aux prises avec les difficultés de l'Art Médical : il a su nous guider et nous ne saurions trop l'en remercier. Nous sommes heureux qu'il ait accepté d'être parmi nos juges.

A Monsieur le Professeur J.-M. BERT, qui fait également partie de notre Jury, nous devons une grande part de notre formation médicale. Au cours des conférences, pendant de longues veillées, ses critiques et ses conseils nous ont été d'un grand profit.

Nous remercions au même titre Monsieur le Docteur J. AUSSILLOUX qui, au cours de nos études chirurgicales, tant théoriques que pratiques, nous a toujours témoigné son amitié bienveillante.

Que Monsieur le Docteur H. SERRE trouve ici nos remerciements pour tous les conseils qu'il a su nous prodiguer ; depuis plus d'un an, sa sympathie à notre égard s'est toujours manifestée.

Nous ne saurions oublier tous les Maîtres des Hôpitaux dont nous avons eu l'honneur d'être l'externe : Messieurs les Professeurs RICHE, TERRACOL, BAUMEL, Monsieur le Colonel ANDRIEU et Monsieur le Commandant MAROT, ainsi que tous les Maîtres de cette école : qu'ils veuillent bien trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.

INTRODUCTION

Depuis une dizaine d'années, la découverte des glucosides cardioactifs initiaux d'une variété de digitale, le *digitalis lanata*, a doté la thérapeutique tonocardiaque d'un médicament nouveau qui, en France comme à l'étranger, a suscité de nombreux travaux.

Divers glucosides de formule chimique différente avaient été extraits de la plante par de nombreux auteurs (SMITH, MANNICH, PERROT, BOURCET et HAMET) mais, il faut attendre les travaux de STOLL et KREIS pour comprendre les relations qui existent entre ces différents produits qui ne sont que le résultat de dégradations fermentaires. STOLL et KREIS retirent de la plante les trois *lanata* glucosides initiaux A, B et C sous forme d'un complexe cristallisé de composition constante et stable, et qui semblent représenter l'ensemble des produits cardioactifs du *digitalis lanata*.

Dès lors, les médecins utilisent le produit obtenu et les essais thérapeutiques se multiplient, surtout en Europe Centrale où la plante croît le plus facilement, mais également en France où LUTEMBACHER, dès 1933, fait une étude thérapeutique détaillée de la médication. Depuis cette époque, la faveur du médicament ne fait que croître auprès des cliniciens.

M. le Professeur L. RIMBAUD, dans son service de Clinique médicale, eut, avant la guerre de 1939-40, quelques résultats remarquables par l'emploi de cette médication, alors que les autres tonocardiaques étaient inopérants. Aussi nous a-t-il suggéré de consacrer notre thèse inaugurale à l'étude thérapeutique de ce médicament.



CHAPITRE I

La digitale laineuse

La digitale laineuse est une très belle plante originaire de l'Europe centrale et orientale : Hongrie, Epire et Thessalie. Elle pousse sur les pentes ensoleillées, calcaires ou argileuses.

La tige est violacée à la base, cotonneuse au sommet et peut atteindre jusqu'à 1 mètre de hauteur. Elle est parfois ramifiée, porte des feuilles vert foncé, oblongues et lancéolées, entières ou légèrement divisées, glabres ou ciliées sur les bords. Elle se termine en longues grappes florales.

Les fleurs sont grandes. La corolle, glanduleuse, velue, est de couleur bleue brunâtre, pâle. Le lobe inférieur, plus allongé, blanchâtre, ovale, pubescent des deux côtés, contraste avec les lobes latéraux très réduits ; la lèvre supérieure, bifide, est très courte.

Le calice, divisé en 5 lobes lancéolés, est couvert d'un long tomentum dense qui présente un **aspect laineux**.

La culture de cette plante est facile dans des terrains appropriés et respecte davantage sa teneur en glucosides cardio-actifs, contrairement à ce qui se produit pour la digitale pourprée.

CHAPITRE II

Étude chimique

I. — QUELQUES CONSIDÉRATIONS SUR LES PRÉPARATIONS DE DIGITALIS PURPUREA.

Les préparations galéniques de la digitale pourprée, les premières en date dans la thérapeutique cardiotonique, présentent aux yeux du clinicien une activité supérieure à celle des glucosides extraits ultérieurement de la plante.

La drogue totale, en effet, contient une série de principes actifs que l'on ne peut extraire en totalité et dont on se prive lorsqu'on prescrit seulement l'un d'entre eux. A côté de ces principes, dont l'action est parallèle et dont le mélange est plus actif à doses moindres que l'un des composants, existent des substances connexes très utiles. C'est ainsi que dans l'infusion de feuilles de digitale, les glucosides, combinés aux saponines, deviennent solubles, ce qui permet une fixation plus rapide sur la fibre myocardique : le temps de latence se trouve réduit, l'action cumulative est moindre, l'élimination plus rapide.

Mais en contre-partie, la drogue n'est pas stable. Le rendement en principes actifs est essentiellement variable selon les années. L'activité varie suivant l'ancienneté de la préparation (perte

de 32 % de toxicité en 11 mois pour la feuille (BRISSEMORET) ; pour la poudre, les chiffres sont plus élevés encore), et la présence d'une oxydase aboutirait même à la formation de poisons convulsivants (toxirésine, digitalirésine) (BRISSEMORET et JOANNIN). Des variations d'activité de 50 % s'observent également selon le lieu où la plante a poussé, la digitale pourprée de culture ne contenant qu'un très faible pourcentage de principes actifs.

Pour obvier à ces inconvénients, de nombreuses méthodes de titrage des préparations galéniques ont été proposées : si elles arrivent à une estimation relative, elles ne peuvent apprécier les proportions des divers glucosides ni la qualité de leur action. Elles sont à tel point insuffisantes pour la détermination de l'activité thérapeutique, que la Conférence de la Section d'Hygiène de la S.D.N. a renoncé à déterminer une unité internationale pour la digitale.

Le Clinicien, dans ces conditions, ne possède jamais le titrage exact des préparations qu'il utilise, et si l'on s'en rapporte aux conclusions de certains auteurs selon lesquelles la dose mortelle peut varier de 300 %, on conçoit qu'il préfère avoir recours à une préparation de moindre activité, mais dont le titrage précis le met à l'abri d'accidents thérapeutiques regrettables.

En France tout au moins, la plupart des praticiens utilisent donc, depuis sa découverte, un des glucosides de *digitalis purpurea* : la digitaline, d'activité constante, mais insoluble dans l'eau, ne pénétrant que lentement dans la fibre myocardique, donc d'action retardée.

Ces glucosides de *digitalis purpurea*, isolés par CLOETTA, sont :

la digitoxine (digitaline),
la gitoxine,
la gitaline.

CLOETTA isole également les trois génines correspondantes :
digitoxigénine,
gitoxigénine,
gitaligénine.

STOLL et KREIS, par leur procédé d'extraction éliminant l'action des enzymes contenues dans la plante, ont pu isoler un nouveau glucoside, le purpurea glucoside A, qui, au contact de la poudre de feuilles, se transforme sous l'action d'une diastase, la digipurpidase, en digitaline cristallisée par perte d'un molécule de glucose. La digitaline apparaît donc comme un produit de dégradation fermentaire.

Digitaline, gitoxine, gitaline sont hydroinsolubles, leur pouvoir de pénétration est à peu près identique. C'est la digitaline qui possède le pouvoir adhésif le plus fort. Sa solution est stable ; au contraire, la solution de gitaline s'hydrolyse facilement.

Les génines, qui proviennent des glucosides par perte de sucre (digitoxose), ont une pénétration immédiate à travers les membranes ; leur dialyse rapide leur permet une action instantanée, leur adhésion au muscle cardiaque est faible. Elles se rapprochent par leurs propriétés des médicaments du groupe de l'Ouabaïne.

Des tentatives de regrouper tous ces glucosides dans la proportion où ils se trouvent dans la plante afin d'obtenir un effet identique à la drogue totale, n'ont pas, jusqu'à présent, été couronnées de succès.

En effet, nous ne connaissons pas encore la proportion de ces génines. En outre, en raison de l'instabilité de certains d'entre eux, la macération de glucosides, par hydrolyse acide, aboutit à la formation de génines en quantités croissantes. Si, dans une certaine proportion, elles ajoutent leur action à celle de la digitaline et en corrigent la lenteur de pénétration, lorsque cette proportion s'accroît, la préparation, sans augmenter sa toxicité, n'a plus qu'une action très brève. De sorte que la digitaline est seule utilisable en thérapeutique.

Devant l'impossibilité d'obtenir un complexe glucosidique d'activité analogue à celles des préparations galéniques de digitalis purpurea, les chercheurs devaient fatalement diriger leur activité vers une autre variété de digitale, le digitalis lanata. L'intérêt était d'extraire des glucosides cardioactifs hydro-

solubles, stables, et dont le regroupement fut possible dans les même proportions que dans la plante.

C'est ce qui se trouve réalisé par l'association des trois glucosides extraits par STOLL et KREIS de la digitale laineuse et commercialisé sous le nom de Digilanide par les Laboratoires SANDOZ.

II. — LES PRÉPARATIONS OBTENUES A PARTIR DE DIGITALIS LANATA.

En 1916, DAFERT et ENGLISH découvrent que le digitalis lanata contient un pourcentage plus élevé de digitoxine que le digitalis purpurea. Ce fait est confirmé par GRAAF qui signale l'activité plus grande de cette sorte de digitale.

En 1928, M.-A. PETIT arrive à obtenir des feuilles de digitale laineuse un produit cristallisé analogue à la digitaline, mais qui n'a que 1^{er} de pouvoir rotatoire.

En 1930, SMITH extrait de la digitale laineuse un glucoside cristallisé : la digoxine. Peu après, il en isole un glucoside déjà connu dans la digitale pourprée : la gitoxine.

De son côté, MANNICH et ses collaborateurs obtiennent quatre lanata glucosides purs, numérotés de I à IV et dont le premier, désigné sous le nom de Lanadigine, a été étudié du double point de vue physiologique et thérapeutique. Il est difficile de savoir exactement ce que représentent ces produits, l'auteur ayant lui-même modifié à plusieurs reprises son point de vue à ce sujet.

Enfin, PERROT, BOURCET et R. HAMET isolent la même année la dilanine, plus toxique pour le chien que la digitaline et qui semble n'exister que dans la plante fraîche et stabilisée. Comme le constate si justement le Professeur PERROT, tous ces auteurs, partant d'une même matière, n'ont en aucun cas trouvé un même produit.

Existe-t-il vraiment autant de corps différents dans la digitale laineuse ? Les travaux de STOLL et KREIS semblent éclaircir cette question.

III. — ÉTUDE CHIMIQUE DES GLUCOSIDES DE DIGITALIS LANATA.

En 1932, STOLL et KREIS, par leur méthode d'extraction « enzymo-empêchante », ont pu isoler du *digitalis lanata*, sous une forme homogène cristallisée, les glucosides cardioactifs de la plante, et par des méthodes basées sur les coefficients de répartition entre le chloroforme et l'alcool méthylique aqueux, ils en isolent les trois constituants, les lanata glucosides A, B et C, cristallographiquement isomorphes entre eux et avec leur mélange naturel.

Cet isomorphisme dépend de leur parenté chimique ; ils renferment chacun les quatre mêmes molécules de sucre :

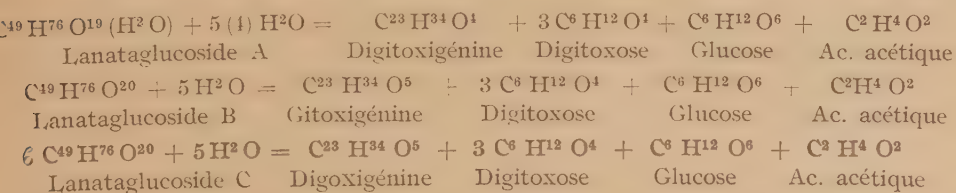
3 molécules de digitoxose,
1 molécule de glucose.

De même, ils possèdent chacun un groupement acétyl qui n'existe dans aucun des glucosides jusqu'ici connus de *digitalis purpurea*.

Leurs aglucones, par contre, sont différents. Ce sont :

- la digitoxigénine pour le lanata glucoside A
- la gitoxigénine pour le lanata glucoside B
- la digoxigénine pour le lanata glucoside C

Les équations de dégradation des trois lanatagluco-sides indiquent l'homologie de leur constitution et démontrent qu'ils ne diffèrent que par leurs aglucones :



Si l'on soumet ces glucosides initiaux à l'action de la poudre de feuilles de *digitalis lanata*, sous l'influence d'un diastase, la digilanidase, la molécule de glucose est libérée et l'on obtient alors :

- l'acétyl digitoxine,
- l'acétyl gitoxine,
- l'acétyl digoxine,

qui, par hydrolyse alcaline modérée, perdent le groupement acétyl pour aboutir à la formation de :

- digitoxine,
- gitoxine,
- digoxine.

Nous retrouvons donc ici des glucosides identiques à ceux de la digitale pourprée : digitoxine et gitoxine. Par hydrolyse acide, ces glucosides perdant trois molécules de digitoxose, deviennent les génines déjà connues de *digitalis purpurea* :

- digitoxigénine,
- gitoxigénine.

La digoxine aboutit de la même façon à la formation de digoxigénine.

« L'emploi successif de l'hydrolyse chimique ménagée et de l'hydrolyse diastasique permet de faire dériver tous les glucosides digitaliques connus des digitaliques initiaux du *digitalis lanata* : le lanata glucoside A est transformé en digitaline cristallisée ou digitoxine, le lanata glucoside B en gitoxine, et le troisième, lanata glucoside C en digoxine. » (STOLL et KREIS) (Voir tableau pp. 20-21).

Tous les glucosides signalés de *digitalis purpurea* ne sont donc que des produits de clivage, de même que les autres glucosides de *digitalis lanata* (lanadigine de MANNICH, dilanine de PERROT, digoxine et gitoxine de SMITH). Le fait que les lanata glucosides de STOLL et KREIS possèdent la molécule la plus grosse et qu'on peut en faire dériver tous les autres glucosides, permet d'affirmer qu'ils sont bien les glucosides cardioactifs initiaux.

Les proportions des trois lanata glucosides sont connues :

lanata glucoside A : 46 %

lanata glucoside B : 17 %

lanata glucoside C : 37 %

Les lanata glucosides A et B sont hydrosolubles, pénètrent rapidement dans la fibre myocardique mais sont peu tenaces et moins actifs que le lanata glucoside C qui, moins soluble, dialyse lentement et se rapproche par ses propriétés de la digitaline cristallisée. La présence d'une molécule de glucose et du radical acétyl qui n'existent pas dans la digitaline lui confèrent une valeur thérapeutique supérieure.

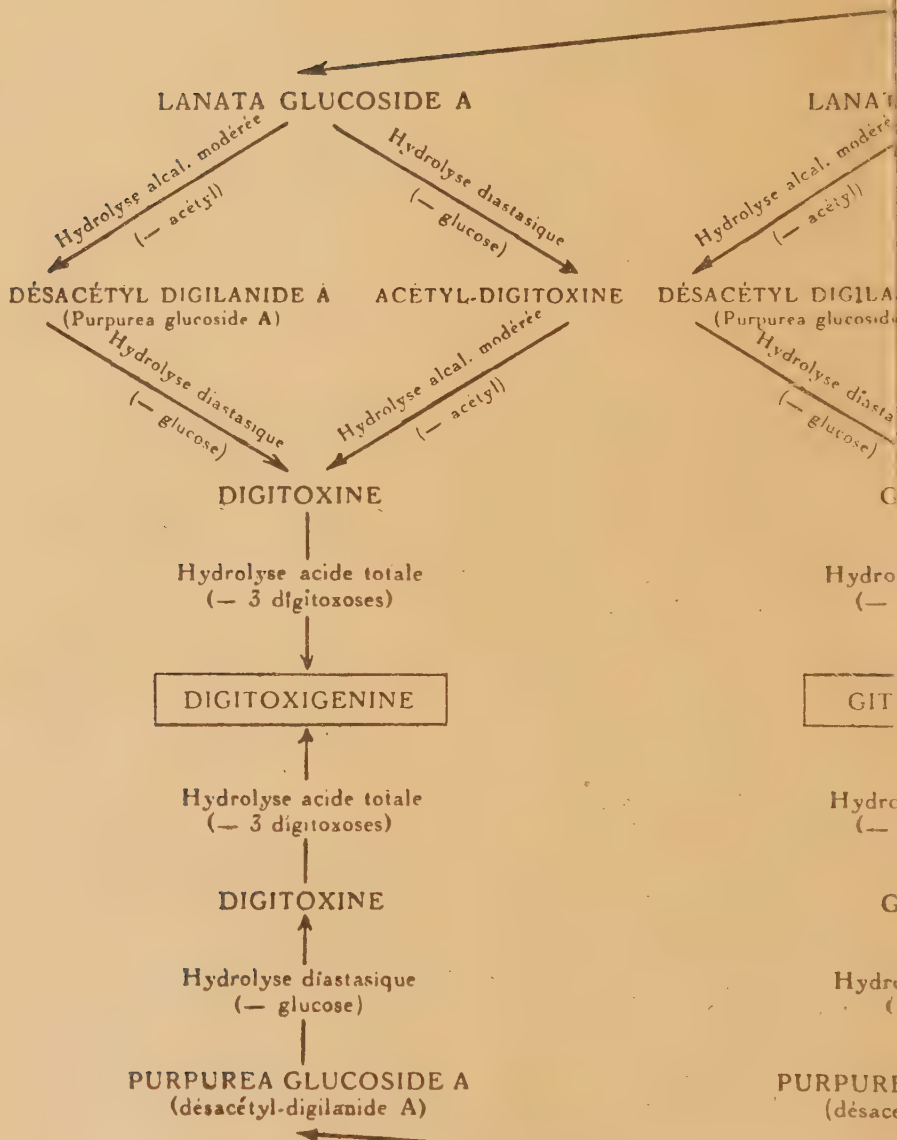
L'association de ces trois glucosides, représentant tous les principes essentiels des feuilles de *digitalis lanata*, font de ce médicament un remède qui présente les avantages des préparations galéniques, tout en permettant un titrage correct des solutions dont la composition, toujours identique à elle-même, est d'activité constante (1).

(1) Nous avons utilisé, pour faire l'étude thérapeutique des glucosides de la Digitale laineuse, le produit spécialisé par les Laboratoires SANDOZ sous le nom de « *Digilanide* ». Les glucosides cardioactifs contenus dans la plante y sont regroupés dans des proportions identiques à celles de leur groupement naturel. Le produit s'est toujours montré remarquablement efficace et d'activité constante.

Signalons que les Laboratoires SANDOZ ont aimablement tenu à notre disposition la quantité de médicament qui était utile à notre expérimentation clinique.

Mais il est bien entendu que ce que nous désignons sous le nom de « *Digilanide* » peut s'appliquer à toutes les préparations de *digitalis lanata* ayant les mêmes qualités.

COMPLEXE FORMÉ PAR LE MÉ



COMPLEXE GLUCOSIDIQU

DIGITA

TA

LANATA GLUCOSIDES A, B ET C

C B

se diastasique
(- glucose)

ÉTYL-GITOXINE

cal. modérée
(- acetyl)

LANATA GLUCOSIDE C

Hydrolyse alcal. modérée
(- acetyl)

DÉSACÉTYL DIGILANIDE C

Hydrolyse diastasique
(- glucose)

Hydrolyse diastasique
(- glucose)

ACÉTYL-DIGOXINE

Hydrolyse alcal. modérée
(- acetyl)

DIGOXINE

Hydrolyse acide totale
(- 3 digitoxoses)

GITALIGENINE

DIGOXIGENINE

Hydrolyse acide totale
(- 2 digitoxoses)

GITALINE

Schéma

des relations entre les glucosides initiaux
du Digitalis lanata
et ceux du Digitalis purpurea.

C B

DIGITALE PURPUREA

REA

CHAPITRE III

Étude pharmacologique

L'étude expérimentale des lanata-glucosides initiaux, faite par de nombreux auteurs (ROTHLIN, HEIM, GIRARD...) sur le cœur isolé de grenouille ou sur la préparation cœur-poumons de chat, met en évidence leurs propriétés pharmaco-dynamiques.

Répartition :

Le Digilanide, après une absorption rapide, se répartit ainsi dans l'économie :

- 30 % sont fixés par les viscères abdominaux,
- 70 % se fixent dans la peau et les muscles. Le muscle cardiaque présente une affinité prédominante, puisque un gramme de cœur consommerait 37 fois plus de Digilanide qu'un gramme d'animal éviscéré.

Action sur le cœur :

Avant la fixation des glucosides sur la fibre myocardique, il existe une **phase de latence**. « Si au bout de 10 secondes, le liquide nutritif glycosidique est remplacé par du Ringer, la fixation n'a pas encore eu lieu et le glucoside peut être complètement éliminé ».

La vitesse de fixation est d'autant plus rapide que la solution

glucosidique est plus concentrée. Sur le cœur hypodynamique de STRAUB, ce temps de latence est 3 à 4 fois plus long avec la digitale pourprée qu'avec la digitale laineuse.

La phase active se manifeste par :

- un allongement de la diastole (ralentissement du rythme),
- un renforcement de la systole.

Le rendement maximum est atteint plus vite avec la digitale laineuse qu'avec la digitale pourprée, à même concentration, mais cette phase d'activité est plus courte avec la digitale laineuse.

La phase toxique fait suite insensiblement à la phase thérapeutique ; elle est marquée par de l'arythmie, un ralentissement excessif du rythme, parfois du bigéminisme.

Chez l'animal à sang froid, l'arrêt du cœur se produit de façon différente selon la concentration du produit :

- en systole maxima avec des concentrations élevées,
- en position intermédiaire avec des concentrations moyennes,
- en diastole avec de faibles concentrations.

Chez l'animal à sang chaud, au contraire, le cœur ne s'arrête jamais en position tonique.

La toxicité absolue du mélange des trois glucosides initiaux est plus forte que celle de la digitaline pure, ainsi qu'en témoignent les chiffres publiés par GIRARD (exprimés en unités-grenouille et en unités-chat, ces dernières en milligrammes par kg.)

Digitaline :

1 mg. = 300 u.-g. et unité-chat = 0,420.

Mélange des lanata-glucosides A, B, C.

1 mg. = 400 u.-g. et unité-chat = 0,340.

Pour la grenouille, la toxicité respective du Digilanide et de ses composants est à peu près identique, exception faite pour le glucoside B qui l'est nettement moins. Pour le chat, Digilanide et glucosides A et B ont une toxicité voisine, tandis que le glucoside C l'est davantage.

La fixation du Digilanide sur le cœur est relativement intense : « lorsqu'un cœur isolé de grenouille est arrêté par une certaine quantité de glucoside, des lavages répétés sont nécessaires pour éliminer le glucoside et faire reprendre au cœur son activité ». Mais cette adhérence est réversible ainsi que le prouve l'expérience.

Telle est, d'après leur adhésion à la fibre myocardique, la classification des différents glucosides cardioactifs :

- 1^o) Digitaline cristallisée,
- 2^o) Lanata glucoside C et mélange des glucosides A, B et C,
- 3^o) Lanata glucoside A,
- 4^o) Lanata glucoside B,
- 5^o) Ouabaïne.

Le Digilanide étant moins adhérent que la digitaline, les phénomènes d'accumulation sont bien moindres qu'avec cette dernière.

Action vasculaire :

La perfusion des vaisseaux des pattes postérieures de la grenouille révèle un effet constricteur cependant moins intense que celui de la digitale pourprée injectée à la même dose.

Action sur le rein :

L'action diurétique a été étudiée par perfusion du rein isolé de grenouille. Les expérimentateurs, utilisant le digitalysat et le lanatalysat « Burger » et « Digilanide », ont mis en évidence, pour toutes ces préparations, une vaso-constriction rénale accompagnant l'augmentation de la sécrétion urinaire avec hausse de la concentration de Cl Na, indépendantes du débit sanguin.

Lanatalysat et Digilanide peuvent amener seulement une élévation de concentration de Cl Na, tandis que le digitalysat provoque toujours en plus une augmentation de la diurèse. Par contre, si l'on perfuse le rein pendant une heure avec le digitalysat pour ensuite le perfuser pendant une demi-heure sans digitalique, avec un débit sanguin normal, l'effet vaso-cons-

tricteur, l'augmentation de la diurèse et de la concentration en Cl Na sont annulés. Ils persistent, au contraire, si le rein a été perfusé avec le lanatalysat.

La plupart des résultats expérimentaux coïncident avec les résultats cliniques ; en ce qui concerne l'effet vasculaire et l'effet diurétique, le clinicien n'est pas toujours en accord avec l'expérimentateur, comme nous le verrons ultérieurement.

CHAPITRE IV

Étude clinique

INTRODUCTION A L'ÉTUDE CLINIQUE

Nous tenons à préciser, en tête de la partie clinique de ce travail, la manière dont nous avons administré les tonicardiaques majeurs à nos malades. Je n'insisterai pas sur les thérapeutiques déplétives habituelles, ni sur les conditions hygiénodiététiques auxquelles ils ont été soumis : repos absolu au lit, régime lacto-végétarien avec restriction des boissons. Tous nos malades ont été placés dans des conditions strictement identiques et cela nous permet des comparaisons de grosse valeur sur les résultats obtenus avec les diverses thérapeutiques.

La digitaline a été prescrite de la façon suivante, habituelle dans le service de Monsieur le Professeur RIMBAUD.

Cure digitalique ab ore à doses décroissantes :

Premier jour : xx g. de digitaline au 1/1000^e.

Deuxième jour : xv g.

Troisième jour : x g.

Quatrième jour : viii g.

Cinquième jour : v g.

Cure digitalique mixte à doses décroissantes :

Premier jour : $1/5^e$ de milligramme par voie veineuse,
x g. per os.

Deuxième jour : $1/5^e$ de milligramme par voie veineuse,
v g. per os.

Troisième jour : $1/5^e$ de milligramme par voie veineuse.

Quatrième jour : VIII g. per os.

Cinquième jour : V g. per os.

L'ouabaïne a été prescrite à raison de $1/4$ de milligramme par jour en injection intraveineuse.

Le Digilanide a été prescrit :

Par voie veineuse : 4 cc. soit $8/10^e$ de mg. par jour.

Per os : XL à LX g. par jour en moyenne, soit 0 mg. 50 à 0 mg. 75.

Ces doses quotidiennes ont été poursuivies sans limite de temps jusqu'à ce que le résultat attendu ait pu être atteint. Nous reviendrons ultérieurement sur la posologie de ce médicament.

Pour étudier l'action thérapeutique de la médication, nous avons analysé un certain nombre de symptômes :

1°) Les signes de stase :

- pulmonaire,
- dans les séreuses,
- hépatique,
- œdèmes tissulaires.

2°) Les signes objectifs cardiaques :

- dyspnée et cyanose,
- rythme,
- valeur de la contraction myocardique appréciée par l'auscultation, l'étude électrocardiographique, l'étude de la tension artérielle (chiffre, arythmie de tension, etc...).

3°) Les signes subjectifs cardiaques.

4°) La diurèse.

OBSERVATIONS

I. — CAS DANS LESQUELS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE S'ACCOMPAGNE D'ARYTHMIE COMPLÈTE

A. - Cas d'Insuffisance cardiaque globale.

OBSERVATION N° 1. — Insuffisance cardiaque globale avec tachyarythmie complète. Echec des tonicardiaques habituels et guérison par le Digilanide. (*Observation publiée en mars 1939 in « Archives de la Société des Sciences médicales et biologiques de Montpellier et du Languedoc méditerranéen »*).

A... Clémence, 46 ans, fait un premier séjour à la salle Grasset, du 5 au 20 octobre 1936, pour insuffisance cardiaque. A l'entrée, elle se plaint depuis quelques jours d'œdème des jambes, de dyspnée d'effort et de décubitus.

On ne relève rien dans les antécédents personnels. Elle a eu cinq enfants dont quatre sont morts en bas-âge.

A l'examen : Le cœur est en tachyarythmie complète, le pouls est incomptable. La T.A. est de 12-7 (appareil de Vaquez).

La malade présente de volumineux œdèmes des membres inférieurs, une stase pulmonaire bilatérale, un gros foie débordant de deux travers de doigt le rebord costal.

Les urines sont rares et foncées.

Une radiographie pratiquée montre une augmentation très marquée de l'ombre cardiaque dans tous ses diamètres.

L'électro-cardiogramme est caractérisé par une fibrillation auriculaire qu'accompagnent des atypies de R.

Les réactions de la syphilis sont négatives. Azotémie : 0,37.

Urines : 500 cc. Urée 14 gr. 8, chlorures 9 gr. pour 1000, traces nettes d'albumine. Aucun autre élément anormal.

Après une cure de digitaline, puis d'ouabaïne (ccc g. de la solution à 2 pour 100 en 6 jours) :

- la tachycardie diminue (pouls à 108),
- les signes périphériques s'améliorent partiellement,
- la fibrillation auriculaire persiste ; on entend un souffle systolique mitral et un dédoublement du deuxième bruit.

T.A. : 16-11.

La malade sort.

Deuxième séjour. — Du 25 novembre 1936 au 27 janvier 1937. La malade présente une nouvelle poussée d'insuffisance cardiaque, s'accompagnant, d'une part, d'un ictère conjonctival avec selles décolorées et urines bilieuses, d'autre part, d'hémoptysies abondantes avec fièvre (39°-39°5) et signes pulmonaires (matité de la base avec nombreux râles humides et souffle). La radiographie montre à la base droite une zone d'opacité non homogène avec image hydro-aérique. Les crachats ne renferment pas de bacilles de Koch.

Les injections d'eucalyptine, la digitaline en injections intraveineuses, puis une cure de théobromine, amendent en partie ces accidents.

Troisième séjour. — En avril 1937. La malade revient pour les mêmes accidents cardio-pulmonaires : la digitaline, utilisée par voie buccale et intraveineuse, puis la théobromine, n'entraînent qu'une amélioration très légère.

Quatrième séjour. — La malade revient le 11 mai 1937. Le cœur est en tachyarythmie complète, le pouls bat aux environs de 120.

La tension artérielle est de 12-9.

Le foie est très dur, déborde de six travers de doigt le rebord costal sur la ligne mamelonnaire ; la rate est légèrement percutable, il existe une ascite dont le volume s'accroît rapidement.

Les membres inférieurs sont très cedématiés et nous notons des signes de stase pulmonaire.

La langue est sèche et rouge, les conjonctives subictériques.

Le volume des urines varie de 500 à 800 cc.

L'électro-cardiogramme met en évidence la fibrillation auriculaire, des atypies des complexes et une légère prépondérance droite.

Pendant une période de huit mois, jusqu'au 23 janvier 1938, les traitements les plus divers sont utilisés sans résultat :

- Digitaline (9 cures par voie entérale ou mixte).
- Ouabaïne (4 séries d'injections intraveineuses pendant 7 à 8 jours ; une cure d'actibaïne ab ore pendant 12 jours).
- Théobromine (8 cures de 1 gr. à 1 gr. 50 par jour pendant 15 à 20 jours).
- Biolipase (3 séries de 6 injections).
- Neptal (7 injections dont 2 intrapéritonéales).
- Novurit ; chlorure de calcium ; iodure de caféine...

Au contraire, l'insuffisance cardio-hépatique s'aggrave : nous voyons apparaître des crises dyspnéiques dont certaines prennent le type de l'œdème aigu du poumon ; on doit ponctionner l'ascite quatre fois à intervalles rapprochés : on retire ainsi 4 litres 500 le 18 septembre, 8 l. 500 le 18 octobre, 9 l. le 9 novembre et 8 l. le 13 décembre.

À partir du 23 janvier 1938, un traitement par le digilanide est institué : LX gouttes ab ore par jour (trois fois XX gouttes), pendant 3 jours consécutifs chaque semaine.

Très rapidement, en une dizaine de jours, on observe une amélioration :

le volume des urines s'élève,
les œdèmes se résorbent,
l'ascite est beaucoup moins tendue,
les troubles fonctionnels s'apaisent.

La fibrillation auriculaire persiste, mais le rythme est moins irrégulier et moins rapide (pouls à 90-100). Pour la première fois, il est permis d'entendre, en plus du souffle systolique mitral, un double souffle aortique.

Le foie est toujours gros et dur.

Au départ de la malade, le 4 juin 1938, il persiste seulement, en dehors des souffles, une légère arythmie avec fibrillation auriculaire, et un gros foie, indolore, débordant de trois travers de doigt.

Le pouls est à 84, la T.A. est de 14-8.

Le volume des urines est de 1500 cc., l'ascite et les œdèmes ont complètement disparu ; les poumons sont normaux.

Le poids a augmenté de 3 kg 200 malgré la fonte des œdèmes.

Le digilanide a été donné continuellement, sans intervalle de repos, depuis le mois de janvier.

Cinquième séjour. — Malgré les recommandations faites, la malade a cessé tout traitement et revient le 17 août en état d'insuffisance cardiaque, d'ailleurs moins accusée que lors des précédents séjours.

On utilise le digilanide à la même dose : LX g. par jour pendant 3 jours, puis 1 gr. de théobromine par jour pendant le reste de la semaine. Ce traitement est continué sans interruption jusqu'en février 1939, puis on abaisse la dose à XL g. par jour pendant 2 jours par semaine ; la malade enfin n'a pris que XXX g. de digilanide deux fois par semaine.

Cette fois encore, l'amélioration des signes a été rapide. Au dernier examen (mars 1939) l'état général est excellent : le poids a augmenté de 7 kg depuis le début malgré la résorption complète de l'ascite et des œdèmes.

La température est à 37°, le pouls à 75.

Le cœur est très bien frappé, à peine irrégulier, avec les souffles officiels nettement perceptibles. Le foie, longtemps augmenté de volume,

n'est plus accessible à la palpation. La diurèse se maintient entre 2 l. et 2 l. 500. Les poumons sont normaux.

On constate seulement par la radiographie l'augmentation de volume du cœur, d'ailleurs moins accusée qu'auparavant, et par l'électrocardiographie, la persistance de la fibrillation auriculaire.

OBSERVATION N° 2. — Insuffisance cardiaque globale avec tachyarythmie complète. Compensation cardiaque obtenue par l'emploi de Digitaline mais fléchissement ultérieur de la diurèse malgré l'emploi de théobromine : le Digilanide permet de rétablir une élimination urinaire satisfaisante.

B... Marie, 75 ans, entre à la salle Grasset le 12 février 1942 pour dyspnée de décubitus s'accompagnant d'hémoptysie. La maladie a débuté de façon brutale, trois jours auparavant, par une crise de dyspnée nocturne avec palpitations et douleurs dans la région précordiale, s'accompagnant de quintes de toux avec expectoration striée de sang. La toux et l'expectoration cessent dans la journée mais reparaissent pendant la nuit dès que la malade s'allonge.

Les urines sont rares, il existe de l'anorexie.

En réalité, depuis un an, cette femme a de la dyspnée d'effort et un léger œdème malléolaire vespéral. Au mois de décembre 1940 et de février 1941, elle a présenté deux crises de précordialgie avec palpitations. Son médecin lui a ordonné 4 cures de digitaline depuis le début de ces troubles.

Dans les antécédents, nous ne relevons rien de particulier.

Pendant toute la durée de l'interrogatoire, nous constatons une dyspnée assez intense. Le crachoir contient une expectoration striée de sang.

La pointe du cœur est abaissée, le cœur est en tachyarythmie complète, très sourd. Toutes les pulsations ne passent pas au pouls. La tension artérielle est de 16-7.

Aux membres inférieurs, les œdèmes remontent jusqu'à mi-cuisse ; le foie est gros et douloureux, débordant de 5 travers de doigt sur la ligne mamelonnaire ; les deux bases pulmonaires sont submatas : il existe des sous-crépitants à la base gauche tandis que la base droite est obscure.

Les urines sont rares (500 cc.) et contiennent 0 gr. 20 d'albumine par litre.

Par ailleurs, l'examen est normal.

La malade est mise à la digitaline (cure mixte de 1 milligramme en 5 jours). La diurèse se relève jusqu'à 3 l. 500, les œdèmes fondent sans

toutefois disparaître, l'hépatomégalie régresse, les signes pulmonaires s'atténuent tandis que la dyspnée s'amende et que l'expectoration se tarit. Le cœur, bien qu'arythmique, est très ralenti (70 par minute).

Nous ordonnons dès lors 1 gr. 50 de théobromine par jour pendant 5 jours.

Le 19 février, la diurèse fléchit ; le 21 février, la malade n'urine que 500 cc. mais le cœur reste ralenti, bien frappé, à 72 par minute. La tension artérielle est de 16-7.

Le foie déborde encore le rebord costal de 2 travers de doigt et les membres inférieurs sont légèrement œdématisés.

Nous donnons XI, g. de digilanide par jour pendant 2 jours.

La diurèse s'établit alors entre 1500 et 2000 cc. pour y rester jusqu'à la fin du séjour de notre malade. Les œdèmes disparaissent totalement, le foie ne déborde plus le rebord costal et la malade peut quitter l'hôpital le 4 mars 1942.

B. — Cas d'Insuffisance ventriculaire droite.

OBSERVATION N° 3. — Insuffisance ventriculaire droite avec tachyarythmie complète chez une malade porteuse d'une maladie mitrale. Amélioration par la Digitaline et par le Digilanide. Incidents d'intolérance au Digilanide ayant cédé rapidement à la suspension des doses de médicament et n'ayant pas reparu lors de la reprise du traitement.

Le 4 avril 1941, A... Incarnation, 33 ans, sans profession, entre à la salle Grasset. Elle présente de la dyspnée, des palpitations, de gros œdèmes des membres inférieurs avec ulcérations.

Le début de la maladie remonterait à l'année 1930. Dès cette époque, elle aurait eu de la dyspnée, des palpitations, de l'œdème vespéral malléolaire, et son médecin lui avait ordonné de la digitaline.

Il y a cinq mois environ, les mêmes troubles ont réapparu, mais depuis deux mois, la dyspnée est permanente, l'œdème ne disparaît plus au matin et se complique d'ulcérations cutanées. La malade est cyanosée.

Dans les antécédents de cette femme, on ne note rien de particulier.

A l'examen, le cœur est en tachyarythmie complète, battant à 130 pulsations par minute alors que 100 pulsations seulement passent au poulx. On perçoit un souffle systolique apexien et un souffle systolique aortique.

Tension artérielle : 12-6 (appareil de Pachon),
14-9 (appareil de Vaquez).

Le foie déborde de quatre travers de doigt sur la ligne mamelonnaire. Il existe des œdèmes importants des membres inférieurs remontant dans la région lombaire jusqu'à la base du thorax.

A l'examen des poumons, on note des signes de stase aux deux bases.

Examens de laboratoire :

— Réactions sérologiques de la syphilis : négatives.

— Azotémie 0 gr. 48.

— Urines : présence d'albumine.

— Electrocardiogramme : tachyarythmie complète avec fibrillation. Prépondérance droite ; élargissement du complexe ventriculaire ; onde T diphasique en D_2 et inversée en D_3 .

— Radioscopie : aire cardiaque considérablement augmentée, de forme triangulaire. Les battements sont bien visibles à droite, presque imperceptibles à gauche. Le contour inférieur du cœur se perd dans le flou des bases.

Evolution. — La malade est mise au traitement digitalinique. La cyanose diminue d'intensité de même que la dyspnée. La diurèse est abondante. Le cœur est toujours en arythmie complète, mais il est moins rapide (92 pulsations à la minute). Le foie ne déborde que de un travers de doigt le rebord costal. Les œdèmes ont diminué.

Radioscopie : l'aire cardiaque est toujours augmentée. Les battements cardiaques sont nettement perceptibles des deux côtés.

Le 22 avril, la tachyarythmie réapparaissant, on tente un traitement par la quinidine (0,40 - 0,60 - 0,80 - 1 gr.). Le rythme se ralentit, devient moins irrégulier, quoique présentant toujours de courtes phases d'arythmie.

Dès le 1^{er} mai, la dose de quinidine est diminuée, puis interrompue, tandis qu'on poursuit la thérapeutique tonicardiaque par de l'adonis.

Cependant, le 6 mai, le cœur est en tachyarythmie complète (140 pulsations cardiaques par minute, 90 pulsations au pouls).

La dyspnée subsiste, quoique modérée, de même que les douleurs précordiales. Il n'existe pas d'œdème.

Un traitement par le digilanide (4 cc. par jour) est alors institué. Après quatre injections, l'état est le suivant : tous les symptômes subjectifs ont disparu, la dyspnée, les palpitations précordiales n'existent plus ; le foie est rentré sous le rebord costal. Le nombre des pulsations est identique au pouls et au cœur : 56 par minute.

L'arythmie est pratiquement imperceptible. La diurèse est bonne et oscille aux environs de 3 litres.

L'électrocardiogramme montre un ralentissement très marqué avec irrégularité peu accusée ; la fibrillation auriculaire persiste ; l'onde T présente une inversion très marquée en dérivation II et III. Le traitement est poursuivi pendant deux jours encore, mais le pouls tombe au-dessous de 40 pulsations par minute ; la malade vomit.

Un bruit de galop est nettement perceptible. La tension artérielle est de $12\frac{1}{2}$ - 8 au Vaquez.

La diurèse fléchit de façon considérable (voir la courbe n° 5). Le ralentissement du rythme cardiaque permet de mettre en évidence un bruit de rappel très net, un peu en dedans du mamelon.

On arrête les injections de digilanide et on donne 1 gr. 50 par jour de théobromine à la malade.

Pendant 15 jours environ, la malade peut se lever, marcher. Puis on assiste à l'apparition :

- de la tachyarythmie avec dissociation progressive du pouls et du cœur,
- de l'œdème vespéral malléolaire,
- d'une légère dyspnée d'effort accompagnée de précordialgies.

Le 9 juin, le cœur bat à 160, tandis que 106 pulsations seulement passent au pouls.

Il n'y a pas de signes de stase pulmonaire, ni d'hépatomégalie.

Le traitement digilanidique est repris (4 cc. intraveineux) pendant 6 jours, et nous surveillons la malade de près afin que les accidents d'intolérance soient aussitôt prévenus. On assiste à nouveau à un ralentissement considérable du pouls (80 pulsations par minute).

Les signes subjectifs disparaissent totalement. La tension artérielle est à 13 - $8\frac{1}{2}$ à l'appareil de Vaquez. Malgré la disparition des œdèmes, la malade a grossi de 4 kilogs pendant son séjour dans le service.

La malade quitte l'hôpital et nous lui conseillons alors une cure continue de digilanide (XL gouttes par jour pendant trois jours par semaine).

C. - Cas d'Insuffisance ventriculaire gauche.

OBSERVATION N° 4. — Insuffisance cardiaque globale et tachyarythmie complète avec accidents d'insuffisance ventriculaire gauche chez un malade porteur de lésions polyvalvulaires consécutives à une maladie de Bouillaud. Echec des tonicardiaques habituels. Guérison par le Digilanide. Exitus par endocardite staphylococcique aiguë à forme méningo-hémorragique.

Le 19 décembre 1940, G... Marcel, 31 ans, entre à la salle Combal pour maladie de Bouillaud avec insuffisance cardiaque.

La première poussée de rhumatisme articulaire aigu a eu lieu à l'âge de 18 ans et s'est accompagnée d'une atteinte endocarditique ayant laissé une insuffisance mitrale. Cette première atteinte, apyrétique, a été traitée par le Salicylate de soude per os et en injections intraveineuses.

L'état cardiaque, stabilisé, a permis au malade d'accomplir son travail sans incident jusqu'en octobre 1940.

A cette époque, le malade présente une nouvelle poussée de rhumatisme articulaire aigu, avec fièvre. Presque toutes les grandes articulations sont atteintes. Le traitement salicylé amène la rétrocession presque complète en quinze jours des phénomènes articulaires, toutefois il persiste encore quelques légères douleurs pendant deux mois. Ce n'est que quinze jours avant son admission à l'hôpital que les dernières douleurs ont disparu. Au cours de ce second épisode, le cœur a paru être respecté. Mais le 18 décembre, à midi, le malade ressent brusquement des palpitations violentes, irrégulières, avec sensation de malaise. Il est alors hospitalisé.

Dans les antécédents du sujet, nous ne relevons rien de particulier.

A l'examen. — La pointe du cœur est déviée en dehors de la ligne mamelonnaire, dans le 7^e espace. La palpation décèle en outre un frémissement cataire et de l'ondulance. Le cœur est en tachyarythmie complète et présente un souffle systolique apexien propagé vers l'aisselle et perçu également dans la région dorsale. Tension artérielle : 14-6 (appareil de Vaquez) avec une grosse arythmie d'énergie.

Les membres inférieurs ne sont pas œdématisés, le foie déborde le rebord costal de deux travers de doigt, et il existe un reflux hépato-jugulaire. La rate n'est pas percutable. Les urines sont rares, contenant 0 gr. 20 d'albumine par litre.

Par ailleurs, l'examen ne nous révèle aucun signe pathologique.

Azotémie : 0,40.

Uricémie : 0,058.

Réactions de la syphilis : négatives.

La radiographie montre un cœur dont tous les diamètres sont augmentés. Il existe une grosse saillie de l'arc moyen. En oblique antérieure gauche, on note une saillie importante du ventricule gauche, et en oblique antérieure droite, une saillie importante de l'oreillette. L'aorte a un diamètre normal.

Un électrocardiogramme objective la tachyarythmie complète avec fibrillation auriculaire et courtes phases de flutter. Le complexe ventriculaire présente des atypies, avec empâtement et encoche de la branche montante de R, et élargissement du complexe. L'onde T est normale. En D₁ les accidents sont très aplatis.

Le phonocardiogramme a enregistré le souffle systolique de la pointe.

Evolution. — Le malade est mis au traitement digitalinique ab ore auquel on associe un traitement salicylé qui sera poursuivi pendant presque toute la durée de la maladie.

A la fin de ce traitement :

les signes subjectifs sont peu améliorés,

le pouls bat aux environs de 80-90 mais le cœur est toujours en arythmie

complète. En plus du souffle systolique mitral, on perçoit un souffle diastolique d'insuffisance aortique. La tension artérielle est inchangée, le foie reste gros, la diurèse n'est pas abondante.

Le 29 décembre, la tachycardie reparaît et une nouvelle cure digitale s'avère indispensable. Nous faisons faire au malade une cure mixte.

Les symptômes ne sont que très peu améliorés.

Un traitement par la quinidine est alors institué du 3 au 11 janvier 1941. Le médicament est donné par comprimés de 0 gr. 20 et le chiffre de 5 comprimés par jour est atteint progressivement.

Le rythme a été ralenti (76 par minute) mais l'arythmie persiste. Les signes subjectifs ne sont pas modifiés et le malade se plaint de palpitations très violentes et très pénibles. Les autres symptômes restent inchangés.

Un traitement par l'ouabaïne est établi jusqu'au 16 janvier, puis le malade est traité par de la teinture d'adonis, de la spartéine, du strophanthus.

Le 17 janvier, l'électrocardiogramme ne montre qu'un très léger ralentissement du rythme et le phonocardiogramme objective le souffle diastolique.

Le 3 février, dans la soirée, le malade présente une crise dyspnéique avec émission de crachats rosés, mousseux. De nombreux râles fins envahissent les deux plages pulmonaires. Il existe de l'oligurie (700 cc. d'urine).

Une saignée et une injection intraveineuse d'ouabaïne sont aussitôt pratiquées, par l'Interne de garde.

Le 4 février, le malade est encore fortement dyspnéique. L'examen révèle une tachyarythmie désordonnée. Le rythme cardiaque est à 140 par minute tandis que 100 pulsations seulement sont perceptibles au pouls.

Tension artérielle : à partir de 14 cm. de mercure, une pulsation sur 10 passe en dessous du brassard. Ce n'est qu'à 9 cm. que toutes les pulsations sont audibles.

Il n'y a pas d'œdème. Le foie reste gros.

Une troisième cure de digitaline est prescrite (cure mixte ab ore et par voie intraveineuse) mais n'amende qu'en partie cette symptomatologie angoissante.

Du 9 au 18 février, un traitement par l'association sucre-insuline est tenté : sucre 30 gr.

insuline 10 unités par jour.

Le 18 février, traitement par l'aminophylline. La diurèse augmente légèrement (1000 cc. environ), la dyspnée et les palpitations sont moins intenses et moins pénibles, mais les résultats sur les autres symptômes sont totalement insuffisants ; l'électrocardiogramme ne présente aucune

modification, et le 28 février le malade présente une nouvelle crise de tachyarythmie intense avec dyspnée et expectoration rosée, mousseuse.

Les injections d'ouabaine, associées à de la spasmalgine, n'améliorent que très peu ce tableau inquiétant.

Le 1^{er} mars, le tableau clinique est identique, l'oligurie, la tachyarythmie et la dyspnée persistent.

On tente alors un traitement par le digilanide en injection intraveineuse (4 cc. par jour). Une vessie de glace est appliquée sur la région précordiale.

Le 5 mars : les troubles fonctionnels sont très améliorés. Le cœur est beaucoup plus régulier, ralenti, on ne perçoit à l'oreille pratiquement plus d'arythmie.

L'auscultation permet d'entendre très nettement :

- un souffle systolique à propagation axillaire,
- un souffle systolique aortique se propageant vers les vaisseaux du cou,
- un souffle diastolique rétrosternal se propageant vers l'appendice xiphoïde.

Tension artérielle : 14-7 (appareil de Vaquez).

La diurèse est excellente (2000 à 2500 cc.).

Dès le 7 mars, le totum glucosidique de digitalis lanata n'est plus donné que per os : d'abord 3, puis 2 comprimés par jour.

Le 22 mars :

la dyspnée a totalement disparu, ainsi que les palpitations, le cœur est ralenti quoique toujours légèrement arythmique.

Pouls 72.

Cœur 72.

L'ondulance n'existe plus. Les souffles orificiels sont nets. T.A. : 15-7 avec une très légère arythmie de tension au voisinage de la maxima.

Il ne subsiste pas d'hépatomégalie. Il n'y a pas d'œdème. La courbe de diurèse persiste aux environs de 2 litres par jour.

Le malade, pour la première fois depuis des mois, nous déclare qu'il « se sent absolument bien ».

L'électrocardiogramme nous montre ce ralentissement du rythme cardiaque jamais encore obtenu depuis l'hospitalisation du malade. Ce ralentissement se produit aux dépens de la diastole. La fibrillation persiste en D₃, fibrillation à gros grains avec ébauche de flutter. Le rythme est moins irrégulier dans l'ensemble.

Phonocardiogramme ; à la pointe : souffle systolique mitral,
souffle diastolique ;

à la base : souffle systolique aortique.

Le traitement est suspendu le 24 mars.

Malheureusement, à partir du 26 mars, une endocardite staphylococcique aiguë à forme méningo-hémorragique vient se greffer sur la polyvalvulite rhumatismale, et en quelques jours l'exitus survient, malgré une intense thérapeutique anti-infectieuse.

OBSERVATION N° 5. — Insuffisance cardiaque globale avec tachyarythmie complète améliorée par la Digitaline. Crise d'insuffisance ventriculaire gauche remarquablement calmée par la Digilanide.

Du 16 septembre au 22 octobre 1941, T... Luce, 61 ans, fait un premier séjour à la salle Grasset pour insuffisance cardiaque avec arythmie complète. Elle présente depuis quelques jours des œdèmes des membres inférieurs, de la dyspnée d'effort et de décubitus.

Dans ses antécédents, nous ne relevons rien de particulier.

À l'examen du cœur, nous notons une tachyarythmie complète (le pouls est à 120), un souffle diastolique aortique, un souffle systolique mitral. La tension artérielle est de 12 ½ - 6.

Le foie est légèrement douloureux à la palpation.

Par ailleurs, l'examen ne révèle pas d'autre signe pathologique.

Les réactions sérologiques de la syphilis sont négatives.

Azotémie : 0 gr. 30 pour 1000.

L'analyse des urines ne décèle aucun produit anormal.

L'examen électrocardiographique montre l'absence d'onde P et l'arythmie complète. L'onde R est empâtée, de faible amplitude, et l'onde T est positive dans les trois dérivations.

La malade est mise au traitement par la digitaline par voie buccale à doses décroissantes, puis le traitement est poursuivi par 1 gr. 50 de théobromine par jour.

À la fin du traitement, le cœur est très ralenti (70 à 80) bien que toujours arythmique. Ce ralentissement du rythme permet de percevoir un roulement présystolique et de porter le diagnostic de maladie mitrale et insuffisance aortique.

Les œdèmes et la dyspnée ont disparu. Le foie n'est pas douloureux et la malade peut quitter le service le 22 octobre 1941.

Deuxième séjour. — La malade revient le 8 novembre 1941. Depuis sa sortie de l'hôpital, elle est restée pendant quelques jours en bonne santé apparente, puis un peu de dyspnée d'effort est apparue : la malade a suivi un traitement homéopathique qui ne l'a nullement améliorée, et la dyspnée devenant permanente, intense, s'accompagnant de toux avec expectoration mousseuse, elle nous est aussitôt adressée.

À l'examen, la malade présente une orthopnée très intense (56 mou-

vements respiratoires par minute) et peut à peine nous causer. Elle tousse et expectore des crachats spumeux.

Le cœur est en tachyarythmie complète (160). Les signes orificiels sont impossibles à percevoir.

Le pouls est à 140, complètement désordonné dans le temps et dans l'énergie des pulsations.

La T.A. est de 16 - 8 ½.

Les bases pulmonaires sont submates et l'on entend des bouffées de sous-crépitanes qu'accompagnent de nombreux sibilants fins.

Le foie déborde de quatre travers de doigt le rebord costal sur la ligne mamelonnaire ; il est très douloureux.

Il n'existe ni ascite, ni œdème, mais les urines sont rares (500 cc)..

Nous pratiquons immédiatement une injection intraveineuse de digilanide (4 cc.).

En un quart d'heure, nous assistons à une grosse amélioration subjective ; la malade se sent beaucoup mieux bien que la tachypnée soit encore intense (44 mouvements respiratoires par minute).

Le pouls est à 160, les pulsations sont beaucoup plus égales comme énergie.

Trois-quarts d'heure après, la tachypnée est à 40, le pouls à 160. L'amélioration subjective est très nette. Dès le lendemain, le cœur ne bat plus qu'à 120 par minute, il est mieux frappé.

Nous renouvelons l'injection intraveineuse de digilanide pendant deux jours encore. A la suite de ce traitement :

le pouls est à 85, toujours arythmique,

les souffles orificiels notés lors du premier séjour deviennent nettement perceptibles,

les signes pulmonaires ont disparu,

le foie, diminué de volume, n'est plus douloureux,

le volume des urines est de 1350 cc.

La thérapeutique est dès lors poursuivie par la prise de digilanide per os (1X g. par jour).

En quelques jours : le pouls tombe à 66 par minute,

la dyspnée s'apaise de façon complète,

le foie ne déborde plus le rebord costal,

la diurèse est satisfaisante.

Le 23 novembre, nous ordonnons 1 gr. de théobromine par jour et nous suspendons la thérapeutique digilanidique, mais la théobromine déclanche une céphalée intense et doit être supprimée.

Le 4 décembre, la dyspnée reparaissant, nous décidons d'instituer une cure d'entretien par le digilanide.

Du 4 décembre 1941, jusqu'à la fin du mois de mars 1942, nous maintenons sans interruption cette femme sous l'effet du digilanide. Nous nous fions, pour déterminer la dose optimale, à l'étude du pouls et de la

dyspnée ; pendant certaines périodes, nous avons été conduits à n'ordonner le digilanide que deux jours par semaine (XI, g. par jour), pendant d'autres périodes, à le prescrire pendant trois jours par semaine, aux mêmes doses journalières.

De cette façon, la malade présente depuis le début de la cure d'entretien un rythme cardiaque variant entre 60 et 70 par minute ; elle n'a pas de dyspnée et son état général est bon. Sa diurèse est correcte. Elle se lève, effectue des sorties en ville, et peut même se livrer à quelques petites occupations.

Depuis le début du traitement, plusieurs examens électrocardiographiques ont été pratiqués. Les derniers sont caractérisés toujours par l'absence d'onde P mais le rythme est lent, presque régulier ; les accidents R et T ne sont plus empâtés et d'amplitude presque normale.

OBSERVATION N° 6. — Insuffisance cardiaque globale avec accidents d'insuffisance ventriculaire gauche chez une malade présentant un rétrécissement mitral avec tachyarythmie complète. Embolies cérébrales répétées avec hémiplégie droite et aphasie. Malgré les accidents emboliques, l'état cardiaque a nécessité l'emploi de tonicardiaques majeurs : action meilleure du Digilanide que de la Digitaline. Coma apoplectique terminal.

B... Jane, 54 ans, entre à l'hôpital le 23 janvier 1942. Elle présente une hémiplégie droite avec aphasie survenue récemment. En raison de l'aphasie, l'interrogatoire est difficile ; cependant nous apprenons que cette malade a des signes d'insuffisance cardiaque et malgré de fréquentes cures de digitaline, il subsiste toujours une dyspnée d'effort et de l'œdème vespéral malléolaire.

L'analyse des urines montre des traces d'albumine.

Les réactions sérologiques de la syphilis sont négatives.

A son entrée, cette malade présente, à l'examen du cœur, un frémissement cataire, et l'auscultation nous permet de percevoir un roulement présystolique et un doublement du second bruit. Le cœur est en arythmie complète.

T.A. 16-9 (appareil de Vaquez).

Il n'existe pas d'hépatomégalie, mais des œdèmes très discrets des membres inférieurs.

Du point de vue neurologique : hémiplégie flasque complète et totale, à droite, avec aphasie.

Le 30 janvier, cette malade a une crise d'œdème aigu du poumon

qui nécessite l'injection intraveineuse d'ouabaïne après une saignée. La thérapeutique est poursuivie par une cure de digitaline à doses décroissantes.

Malgré ce, la dyspnée de décubitus persiste. Les œdèmes des membres inférieurs s'accroissent, remontant jusqu'à mi-cuisses. La diurèse fléchit.

Le 21 février, la malade fait un nouvel accident d'insuffisance ventriculaire gauche qui s'accompagne, cette fois, d'un petit ictus transitoire.

Du point de vue cardiaque, il existe une tachyarythmie complète avec dissociation du pouls et du cœur. Le cœur, très rapide et sourd, est d'auscultation difficile. La T.A. est de 15-11.

Une injection d'ouabaïne est pratiquée : la malade sort du coma peu de temps après, mais le cœur reste très tachyarythmique et sourd. Quelques heures après, nous pratiquons une injection intraveineuse de 4 cc. de digilanide que nous renouvelons pendant deux jours.

En 48 heures, le cœur est ralenti, les bruits sont bien frappés, le roulement présystolique et le dédoublement du deuxième bruit sont nettement perçus.

Toutes les pulsations cardiaques passent au pouls. La dyspnée est très atténuée.

La thérapeutique est poursuivie par l'emploi per os de digilanide (XL g. par jour).

La diminution des œdèmes se poursuit tandis que la diurèse reste satisfaisante. La dyspnée disparaît totalement.

Le cœur, ralenti, est presque régulier, bien frappé.

La T.A. est de 15-9.

Les signes neurologiques, en particulier l'aphasie, regressent.

Malheureusement, le 27 février, la malade fait un nouveau coma apoplectique et meurt.

OBSERVATION N° 7. — Insuffisance cardiaque globale avec accidents d'insuffisance cardiaque gauche chez un malade présentant une tachycardie régulière par flutter auriculaire. Echec des tonocardiaques habituels. Transformation du flutter en fibrillation auriculaire par l'emploi du Digilanide, ralentissement considérable du rythme et compensation cardiaque.

Le 26 juillet 1941, Ch... René, 51 ans, chef de gare, est hospitalisé dans le service de Monsieur le Professeur RIMBAUD pour examen cardiovasculaire complet.

Le début de l'affection remonte au 16 mars 1941 : le malade ressent

brusquement une sensation de gêne respiratoire, de vertige, il tombe mais sans perdre connaissance.

Son médecin, appelé, constate une tachycardie importante à 170.

Depuis cette date, le malade n'a pu reprendre son travail malgré la thérapeutique instituée.

Trois cures de digitaline, à doses décroissantes, n'ont pas amené d'amélioration du rythme cardiaque. Des accidents de défaillance ventriculaire gauche ont nécessité l'emploi d'ouabaïne en injections intra-veineuses.

Deux cures de quinocardine ont atténué en partie la tachycardie. La première cure a fait tomber le nombre des pulsations à 130.

La deuxième a eu un résultat moins appréciable (pouls à 120).

A son entrée dans le service, le malade se plaint d'une dyspnée importante d'effort et de décubitus. Il ne peut reposer qu'à demi-couché sur le côté droit. Il présente en outre des crises de douleurs précordiales, à type de brûlures et de piqûres.

Depuis quinze jours, il présente de l'œdème malléolaire.

Par ailleurs, la diurèse est satisfaisante (1 l. à 1 l. $\frac{1}{2}$ par jour). L'appétit est conservé, cependant les digestions s'accompagnent de pesanteur gastrique et de sensations vertigineuses. Les selles sont régulières et normales.

Dans les antécédents du malade, on note en juin 1936 un épisode dyspnéique ayant contraint le malade à cesser tout travail pendant une quinzaine de jours et qui aurait guéri complètement à la suite d'une cure de digitaline.

Outre quelques crises de colique néphrétique en 1936, il faut signaler des poussées bronchitiques tous les hivers depuis 1929. Le malade n'a jamais eu de maladie de Bouillaud et n'a jamais présenté d'accident vénérien.

L'examen nous montre des œdèmes peu importants des membres inférieurs. Le cœur est régulier mais rapide (136) ; la pointe est abaissée. L'auscultation nous révèle un gros souffle systolique d'insuffisance mitrale, et un clangor aortique.

La tension artérielle est de 14 $\frac{1}{2}$ - 12 (appareil de Vaquez), avec alternance de tonalité et arythmie de tension.

Les poumons présentent quelques râles aux bases et des signes diffus de bronchite avec emphysème.

Le foie déborde de deux travers de doigt le rebord costal sur la ligne mamelonnaire ; la rate n'est pas perceptible. Par ailleurs, l'examen est négatif.

Les réactions sérologiques de la syphilis sont négatives.

Azotémie 0,45. L'hémogramme est normal.

Les urines ne présentent que quelques traces d'albumine.

Une hémoculture est restée négative.

L'électrocardiogramme révèle une tachycardie très marquée avec rythme régulier (150 p. m.). Il existe en D₁ un épaississement avec élargissement de R ; l'onde P n'est pas visible et l'onde T est très étalée. En D₂, les accidents sont de grande amplitude. On note la présence d'une ébauche d'onde sur la branche montante de R, d'une petite onde entre R et T, d'une petite onde greffée sur T et d'une onde entre R et T qui nous permettent de conclure à un flutter avec rapport 4-1 entre les rythmes auriculaires et ventriculaires. En D₃ l'aspect est identique.

Le phonocardiogramme met en évidence de l'embryocardie.

L'examen radiologique montre un cœur volumineux dont tous les diamètres sont augmentés. L'arc moyen est allongé, la pointe rejetée en dehors ; l'aorte est volumineuse et légèrement déroulée. Les plages pulmonaires présentent un certain degré de flou, répondant vraisemblablement à de la stase.

Le malade retourne chez lui 48 heures après son entrée et nous envoyons à son médecin les directives thérapeutiques suivantes qui ont été appliquées de façon très rigoureuse :

- 1^o) Cure de digitaline en injections intraveineuses (un cinquième de milligramme par jour pendant 6 jours).
- 2^o) Immédiatement après, cure d'ouabaïne par voie veineuse (un quart de milligramme par jour pendant 6 jours).
- 3^o) Si une amélioration suffisante n'est pas survenue à la fin de ce traitement, le malade prendra LX gouttes de digilanide par jour pendant trois jours, chaque semaine.

Le 3 décembre 1941, Monsieur Ch... René est revenu nous voir, envoyé en consultation par la S.N.C.F.

Monsieur Ch... René fait maintenant de courtes promenades. Il descend et monte les escaliers sans présenter de dyspnée. Il dort sans le secours d'oreiller. Les douleurs précordiales ont disparu, l'œdème n'existe plus. Sa diurèse est satisfaisante. Le malade a un excellent appétit et ses digestions sont normales. Il ne tousse pas.

Depuis son court séjour, en juillet, dans notre service, et selon les renseignements fournis par le malade et son médecin, l'histoire de l'affection a été la suivante.

A la suite des injections de digitaline et d'ouabaïne, le pouls est à 120, les œdèmes n'ont que très légèrement diminué de volume. La dyspnée n'est pas calmée et les douleurs précordiales, quoique atténuées, persistent.

Le malade a donc été obligé de poursuivre le traitement par le digilanide.

En quinze jours : les œdèmes ont disparu en totalité, la dyspnée s'est calmée, les douleurs précordiales ont cessé.

Le malade a très bien supporté, dans le courant du mois d'octobre, une congestion pulmonaire bilatérale au cours de laquelle il a continué

la thérapeutique toni-cardiaque aux mêmes doses et selon le même rythme, malgré les thérapeutiques symptomatiques associées.

A l'examen, le 3 décembre, l'état général est bon. Il n'existe pas d'œdème. Le pouls est à 90, en arythmie complète. Le souffle systolique mitral est toujours perceptible et nous notons un éclat du second bruit.

La tension artérielle est de $17 \frac{1}{2}$ - 11.

Le foie ne déborde pas le rebord costal.

Les poumons présentent quelques signes discrets de bronchite avec emphysème.

Le reste de l'examen ne révèle aucune anomalie.

L'électrophonocardiogramme montre une arythmie complète, l'absence d'onde P ; l'onde T est normale.

En D₂, il existe de la fibrillation avec lambeaux de flutter.

Le rythme est très ralenti (90).

L'embryocardie a disparu.

II. — CAS D'INSUFFISANCE AVEC RYTHME CARDIAQUE RÉGULIER.

A. - Cas d'Insuffisance cardiaque globale.

OBSERVATION N° 8. — Insuffisance cardiaque globale chez un malade porteur de lésions valvulaires. Cœur régulier et tachycardique. Bons effets, au début, de la Digitaline dont l'action s'épuise. Excellents résultats par l'emploi du Digilanide. Bronchopneumonie terminale.

W... Maurice, comptable, âgé de 43 ans, fait un premier séjour à la salle Combal du 7 au 27 février 1941.

Depuis deux mois environ, il présente une dyspnée d'effort et de décubitus qui l'a obligé à cesser son travail. Parallèlement sont apparues des douleurs précordiales et une sensation de pesanteur de l'hypocondre droit. Le malade n'a jamais présenté d'œdème des membres inférieurs.

Il tousse légèrement mais ne crache pas.

Il ne présente pas d'autre trouble fonctionnel, si ce n'est une perte de l'appétit.

Dans ses antécédents personnels, nous ne notons qu'une fièvre typhoïde à l'âge de 20 ans.

A son entrée, le malade présente une pâleur très marquée du visage. Il est dyspnéique.

L'examen de l'appareil cardio-vasculaire révèle de la tachycardie. Le pouls est petit, régulier, à 110 pulsations par minute.

La pointe du cœur bat dans le cinquième espace intercostal, sous le mamelon, et à l'auscultation, nous percevons des souffles orificiels : un souffle systolique apexien intense, se propageant vers l'aisselle, un souffle systolique au foyer aortique.

Le deuxième bruit est sourd.

La tension artérielle est de 9-7 (appareil de Vaquez), avec arythmie de tension.

A la base pulmonaire droite, en arrière, nous trouvons un foyer de râles sous-crépitaux.

Le foie est considérablement augmenté de volume et douloureux ; il déborde le rebord costal de cinq travers de doigt sur la ligne mamelonnaire.

La rate n'est pas perceptible.

Le ventre est souple, sans point douloureux.

L'examen des autres appareils ne montre aucune anomalie.

La diurèse est convenable (1 l. 500).

Examens de laboratoire :

Il n'existe pas d'albuminurie.

La sérologie de la syphilis est négative.

Azotémie : 0,30 par litre.

Hélogramme : globules rouges .. 4.600.000
globules blancs . 8.900, sans anomalie de la
formule leucocytaire.

Radiographie du cœur : le cœur n'est pas augmenté de volume ; l'aorte est normale.

Dans les deux plages pulmonaires, il existe une stase importante.

Le traitement comprend une cure de digitaline à doses décroissantes à laquelle on associe pendant quelques jours une injection de 10 cc. d'huile camphrée.

Les phénomènes dyspnéiques s'amendent ainsi que les douleurs précordiales et hépatiques. Les souffles sont plus nets ; le pouls bat à 80 par minute. Le foie diminue de volume et ne déborde que d'un travers de doigt le rebord costal.

Les signes pulmonaires disparaissent.

La tension artérielle reste à 9-6 mais sans arythmie tensionnelle.

La diurèse oscille aux environs de 1 l. 500 par 24 heures.

La thérapeutique est poursuivie par l'administration d'aminophylline et de strophantus, auxquels on associe une injection quotidienne d'extrait surrénal.

L'amélioration se poursuit, la tension artérielle prend une valeur

convenable (11-6,5), et le malade peut quitter le service le 27 février 1941 avec la recommandation de faire tous les vingt jours une cure digitalique d'entretien.

Deuxième séjour. — Le 7 octobre 1941, le malade revient dans le service : il se plaint toujours de dyspnée d'effort et d'une légère dyspnée de décubitus.

A l'examen :

- le cœur présente les mêmes signes officiels,
- le pouls est régulier, aux environs de 100 pulsations par minute,
- la tension artérielle est de 12-9,
- le foie est gros et douloureux, la rate n'est pas perceptible.

Il n'existe pas de signes de stase pulmonaire, ni d'œdème.

La diurèse oscille entre 1 l. et 1 l. 500 par jour.

Le traitement comporte l'association de strophanthus et de spartéine.

L'état du malade n'est pas amélioré, et le 19 octobre nous constatons :

— une dyspnée intense qui a interdit au malade tout sommeil pendant la nuit,

— un fléchissement brusque de la diurèse (500 cc.).

Le pouls est petit, régulier, à 100 pulsations par minute.

Le cœur présente les mêmes signes officiels mais les souffles sont moins intenses.

Le foie est très douloureux et déborde de quatre à cinq travers de doigt le rebord costal sur la ligne mamelonnaire.

Les poumons présentent une submatité des deux bases, avec râles sous-crépitants de stase.

Il n'existe pas d'œdème.

Nous donnons du digilaniide par voie intraveineuse (4 cc. par jour) pendant trois jours, puis nous poursuivons la thérapeutique par voie orale (xl gouttes par jour).

En quelques jours, la dyspnée a totalement disparu ainsi que les signes pulmonaires.

Le foie ne déborde plus le rebord costal que de deux travers de doigt.

Les souffles cardiaques sont plus intenses, le pouls est bien frappé, battant à 80.

La T.A. est de 12-7, sans arythmie.

Seule, la diurèse tarde un peu à s'établir mais au dixième jour du traitement, elle atteint 2 litres.

Nous poursuivons alors la thérapeutique en ordonnant au malade 1 gr. 50 de théobromine par jour jusqu'au 11 novembre.

Pendant tout le mois de novembre, l'état du malade est satisfaisant. La diurèse oscille entre 1000 et 1500 cc. ; le pouls reste aux environs de 80.

Le 9 décembre, une légère dyspnée réparaît, le foie augmente légèrement de volume.

Une injection intraveineuse quotidienne de 1/4 de mg. d'ouabaine

est pratiquée pendant 5 jours consécutifs : l'état du malade n'est pas amélioré et un léger œdème malléolaire se manifeste.

Nous reprenons alors la thérapeutique par le digilanide à raison de IX g. ab ore par jour.

Malheureusement, une affection pulmonaire intercurrente vient mettre un terme à la vie de notre malade : gros foyer bronchopneumonique occupant le lobe supérieur du poumon gauche, collapsus cardio-vasculaire intense. Malgré l'intensité des thérapeutiques toni-cardiaques et anti-infectieuses, le malade succombe le 24 décembre 1941.

OBSERVATION N° 9. — Hyposthénie cardiaque chez un vieillard.

Le 9 octobre 1941, J... Emile, âgé de 78 ans, entre à la salle Combal pour hyposthénie cardiaque.

Depuis juin 1940, il présente de la dyspnée d'effort et un léger œdème vespéral malléolaire. Pendant ces derniers jours, la dyspnée et les œdèmes se sont accentués sans toutefois contraindre notre malade au repos absolu. Il accuse en outre un léger point douloureux de la base pulmonaire droite, avec toux et expectoration depuis une quinzaine de jours.

Dans les antécédents, nous ne relevons rien de particulier.

A l'examen notre malade présente une très légère dyspnée, un œdème malléolaire assez discret.

Le cœur est assourdi, présentant quelques extrasystoles. Tension artérielle : 11-6 à l'appareil de Vaquez, avec arythmie tensionnelle.

Aux poumons, nous trouvons un petit foyer congestif de la base droite.

Par ailleurs, l'examen ne nous montre aucun signe pathologique. Le foie n'est pas hypertrophié.

Les réactions sérologiques de la syphilis sont négatives.

Les urines, dont le volume oscille autour de 1500 cc., ne présentent pas de trace d'albumine ou de glucose.

Nous administrons le digilanide ab ore à la dose de IX g. par jour pendant 5 jours.

Parallèlement, nous faisons pratiquer de la révulsion thoracique.

A la fin du traitement :

la dyspnée et l'œdème ont totalement disparu ;

la diurèse est excellente (2500 cc. en moyenne) ;

le cœur est bien frappé, mais l'arythmie extrasystolique subsiste.

T. A. : 14-8.

Les poumons sont normaux.

Cet état persiste jusqu'à la sortie du malade le 28 octobre 1941.

OBSERVATION N° 10. Insuffisance cardiaque globale. Tachycardie régulière. Amélioration transitoire par l'Ouabaïne et la Digitaline. Le Digilanide n'a eu également qu'un effet transitoire mais supérieur aux autres médications.

Madame A... Marguerite, 50 ans, fait un premier séjour à la salle Grasset du 12 avril au 5 mai 1941. Elle entre à l'hôpital pour troubles dyspnéiques intenses avec état d'anasarque généralisé.

Depuis trois mois environ, la malade présente de l'œdème vespéral malléolaire s'accompagnant de placards érythémateux. Depuis un mois, elle présente en outre de la dyspnée d'effort, puis de décubitus. Au cours des derniers jours, tous ces symptômes n'ont fait que croître.

Dans les antécédents de cette femme, nous notons, comme passé pathologique personnel, la présence de trois fausses couches et de deux grossesses conduites à terme. Un de ses enfants est mort quinze jours après sa naissance. Signalons que son mari a été soigné, il y a une vingtaine d'années, pour syphilis.

Examen. — La malade présente une dyspnée intense et des œdèmes blancs, mous, généralisés.

L'abdomen est tendu et il est aisé de mettre en évidence un certain degré d'ascite.

Le foie et la rate ne sont pas perceptibles.

Nous notons une submatité des deux bases pulmonaires et des signes d'encombrement bronchique intense.

Le cœur est très sourd et rapide (90).

La T.A. est de 22-13 (à l'appareil de Vaquez) avec arythmie de tension entre 22 et 21.

Le reste de l'examen ne montre rien de particulier.

Les urines présentent seulement de légères traces d'albumine.

Azotémie 0,65.

Réactions sérologiques de la syphilis : négatives.

Un traitement par l'ouabaïne intraveineuse est institué après une saignée de 380 cc. et un lavement purgatif, puis on lui associe bientôt du scillarène (1 g.).

Le 22 avril, on n'ordonne plus à la malade que 1 gr. 50 de théobromine par jour.

L'effet thérapeutique est le suivant :

— la diurèse s'établit aux environs de 2.500 cc., puis descend à 1.500 cc. Parallèlement, les œdèmes diminuent et l'ascite se résorbe sans toutefois arriver à disparition complète ;

— la dyspnée de décubitus s'atténue. Il subsiste quelques sous-crépitations dans les deux plages pulmonaires ;

— les bruits du cœur sont bien frappés, mais le pouls reste à 90 par minute.

La malade quitte le service le 5 mai 1941.

Deuxième séjour. — Du 24 juin au 12 septembre 1941.

Depuis sa sortie du service, la malade a toujours présenté de la dyspnée d'effort, un œdème des membres inférieurs qui n'a fait que croître, se compliquant d'ulcérations suintantes. Elle présente en outre des vertiges, de l'asthénie, de l'oligurie.

A l'examen, le cœur est rapide (105) et sourd. Le premier bruit est prolongé. Le pouls est alternant. La T.A. est de 19-12 (au Vaquez) avec alternance et arythmie entre 19-18, A l'appareil de Pachon, on met en évidence de façon très nette les phases d'alternance et d'arythmie oscillatoire.

L'appareil pulmonaire présente une matité des deux bases avec obscurité respiratoire ; on note des sibilants disséminés avec expiration prolongée.

Le ventre est météorisé, ses parois sont œdémateuses ainsi que les membres inférieurs.

Il existe de l'oligurie.

Température à 39°-40°.

Electrocardiogramme : rythme régulier. Prépondérance gauche. En D₁, l'onde T est très étalée et diphasique tandis qu'elle est absente en D₂ et D₃.

En D₂, l'onde rapide est élargie et sa pointe est empâtée.

En D₃, l'onde P n'est pas visible.

La thérapeutique associe la sulfamidothérapie (6 gr. de Dagénan le premier jour et diminution d'un gramme par jour les jours suivants), à la cure de digitaline ab ore.

Sous l'influence du traitement :

- la température tombe, la dyspnée s'atténue,
- la courbe de diurèse se relève,
- les œdèmes diminuent,
- l'alternance et l'arythmie oscillatoire disparaissent.

T.A. 17-10.

Cette amélioration ne persiste qu'une huitaine de jours.

Dès le 12 juillet, la dyspnée reparaît et ne cède pas à l'ingestion d'eupnine. Le 17 juillet, un épisode pulmonaire aigu se manifeste (température à 40°5, matité, souffle et râles fins à la base droite). Le cœur, assourdi, est rapide (110).

Les signes d'arythmie tensionnelle reparaissent (T.A. 23-13,5 avec grosse arythmie entre 23 et 21), de même que les œdèmes des membres inférieurs.

Le traitement comporte une saignée (250 cc.) et une injection intraveineuse de Digilande qui sera renouvelée les jours suivants. On associe une thérapeutique anti-infectieuse (3 gr. de Dagénan).

Dès le lendemain, le cœur est mieux frappé, moins rapide. T. A. 17-9,5 avec arythmie entre 17 et 16.

Le 21 juillet, dyspnée et œdèmes ont presque totalement disparu. Le cœur est bien frappé, l'état pulmonaire s'améliore mais il apparaît un épanchement pleural : la ponction ramène 800 cc. de liquide citrin avec réaction de Rivalta positive.

Nous remplaçons la thérapeutique tonocardiaque par voie veineuse par la prise ab ore de IX g. de Digilanide.

Deux jours après : la dyspnée de décubitus disparaît, le cœur est ralenti (80 par minute), les urines sont claires et abondantes.

T.A. 19-10 avec légère arythmie tensionnelle.

Le traitement est poursuivi par une cure de théobromine (1 gr. par jour).

Quinze jours après : hépatomégalie, œdèmes et dyspnée reparaissent.

L'épanchement pleural droit doit être à nouveau ponctionné.

Une cure digitalinique ab ore est reprise mais ne donne pas de résultat aussi favorable que le traitement par le Digilanide ; le cœur reste sourd ; la dyspnée de décubitus n'a pas totalement disparu. Il existe de la matité de la base droite.

L'œdème des membres inférieurs, quoique atténué, subsiste, de même que l'hépatomégalie.

Malheureusement, la malade ayant obtenu son transfert à l'Hôpital Général dans le service des vieillards et incurables, quitte le service et nous la perdons de vue.

B. - Cas d'Insuffisance Ventriculaire droite.

OBSERVATION N° 11. — Insuffisance cardiaque globale avec insuffisance ventriculaire droite prépondérante, chez une malade présentant une maladie mitrale d'origine rhumatismale. Rythme cardiaque régulier mais rapide. La compensation cardiaque n'a été obtenue que par l'emploi de Digilanide. (*Observation publiée en mars 1939 in « Archives de la Société des Sciences médicales et biologiques de Montpellier et du Languedoc méditerranéen ».*)

C... Gertrude, 18 ans, entre à la salle Grasset, le 26 août 1938, pour maladie de Bouillaud avec insuffisance cardiaque.

Le début remonte à un mois et demi : les douleurs articulaires mobiles, diffuses, sont rapidement accompagnées de palpitations, de dyspnée

d'effort et de décubitus, d'œdèmes des membres inférieurs et d'ascite.

La température n'a jamais été prise.

Le traitement tonocardiaque a consisté en une cure de digibaine (xx g. par jour pendant 7 jours).

Nous ne trouvons rien à noter dans les antécédents, sauf une appendicectomie récente (février 1938).

A l'examen de la malade : les téguments sont pâles, les membres inférieurs œdématiés. La température est à 38°3. A la palpation du cœur, il existe une sensation d'ondulance ; la pointe bat dans le sixième espace intercostal. L'auscultation permet d'entendre un roulement présystolique et un souffle systolique à la pointe ; le deuxième bruit est dur.

Le pouls est à 120. Tension artérielle : 14-6.

Les poumons présentent une submatité des bases, avec une obscurité respiratoire et des frottements du côté gauche. Le foie est volumineux, débordant de quatre travers de doigt le rebord costal sur la ligne miame-lonnaire (sa hauteur totale est de 19 cm.). La rate est percutable sur deux travers de doigt. L'abdomen, météorisé, présente une légère ascite.

Les urines sont rares (750 cc.); sans éléments anormaux.

Azotémie 0,25.

Les réactions de la syphilis sont négatives.

Hémogramme : 4.100.000 globules rouges,

12.400 globules blancs sans anomalie de la formule leucocytaire.

La radiographie montre un aspect triangulaire de l'ombre cardiaque avec allongement de l'arc inférieur du bord gauche, surélévation du point G et saillie du bord droit.

L'électrocardiogramme indique une prépondérance ventriculaire droite.

Le traitement comporte d'abord :

— du salicylate de soude (8 gr. par la bouche et 1 gr. par voie intra-veineuse),

— des injections de solucamphre,

— une vessie de glace sur la région précordiale.

Puis on associe le salicylate de soude (4 gr. ab ore et 2 gr. intraveineux) à l'ouabaïne (1/4 de milligramme par voie intraveineuse pendant 5 jours) et à la digitaline (ix g. en 5 jours par la bouche).

A la fin de ce traitement, trois semaines après l'arrivée de la malade dans le service, l'état cardiaque est inchangé : le pouls à 110, les urines rares (250 cc.) et foncées, le foie très gros et douloureux, descendant jusqu'à la ligne ombilicale, la face et les membres inférieurs œdématiés, l'ascite plus abondante.

On institue alors le traitement par le digilanide ab ore (ix g. par jour pendant 5 jours).

Dès le deuxième jour, le volume des urines s'élève à 3 l. 200 puis

demeure aux environs de 2 l. pendant quelques jours, et se maintient enfin entre 1000 et 1500 cc.

Les œdèmes et l'ascite se résorbent rapidement ; le foie diminue de volume en restant cependant accessible à la palpation, le poulx bat aux environs de 100 par minute. Les bruits du cœur sont bien frappés, les signes officiels très nets.

On emploie dès lors régulièrement le digilanide : 1 X g. par jour pendant 3 jours consécutifs par semaine. Une nouvelle cure salicylée de 10 jours à 4 gr. par jour est instituée. Après une phase d'oligurie relative, la diurèse se stabilise au-dessus de 1500 cc. ; le poulx reste aux environs de 85-90, les signes de stase et les troubles fonctionnels disparaissent, le cœur est régulier et bien frappé : seul le foie demeure gros. La malade sort le 25 novembre 1938.

OBSERVATION N° 12. — Insuffisance cardiaque globale chez un malade présentant une maladie de Roger. Asystolie irréductible par les tonicardiaques habituels. Seul le Digilanide a permis la compensation. (*Observation communiquée par le Service de Médecine des enfants.*)

Le jeune B... Fernand, né le 23 août 1930, est hospitalisé en mars 1940 dans le Service de Médecine des enfants.

Dès l'âge de 14 mois, il a été vu à la Pouponnière où l'on a constaté l'existence, dans la région précordiale, d'un gros souffle systolique méso-cardiaque irradiant en rayons de roue, accompagné d'un frémissement cataire. L'état général est excellent et il n'existe qu'une légère cyanose intermittente.

En 1936, la dyspnée d'effort fait son apparition avec une nette cyanose des extrémités.

Dès lors, la décompensation cardiaque se poursuit inéluctablement, la dyspnée et la cyanose devenant intenses au moindre effort, puis l'hépatomégalie et de gros œdèmes complètent le tableau clinique.

Malgré les thérapeutiques tonicardiaques instituées (digitaline, ouabaine, par cures fréquentes), des épanchements pleuraux et une ascite se constituent.

Dans le courant du mois de janvier 1941, une cure par le Digilanide est instituée (une ampoule tous les deux jours par voie intraveineuse, pendant 10 jours).

Très rapidement, les œdèmes fondent, l'ascite et les épanchements pleuraux disparaissent, la dyspnée s'atténue ainsi que la cyanose ; la diurèse est abondante.

Cette amélioration considérable subsiste pendant un mois environ après la fin de la cure.

Le Digilanide venant à manquer dans le Service, la thérapeutique n'a pu être poursuivie. Les accidents d'asystolie réapparaissent et les cardiotoniques habituels ne peuvent enrayer la marche vers un exitus qui se produit en mars 1941.

OBSERVATION N° 13. — Insuffisance ventriculaire droite avec tachycardie mais rythme régulier. Epuisement progressif de l'action de tous les cardiotoniques. Mordancage par les diurétiques mercuriels. Apparition d'une cirrhose d'origine cardiaque.

Le 4 mars 1941, A... Samuel, 41 ans, entre à la salle Combal.

Le début de l'affection remonte au 4 novembre 1940 et s'est effectué de façon brusque : crise de dyspnée nocturne paroxystique, puis apparition d'une pleurésie sérofibrineuse droite. Il est hospitalisé jusqu'au 20 décembre à Bédarieux. Le 10 janvier 1941, nouvelle crise dyspnéique et apparition d'un épanchement pleural à gauche. Il retourne à l'Hôpital de Bédarieux, mais ayant présenté des crachats hémoptoïques il y a huit jours, le médecin de l'hôpital nous l'adresse afin que nous puissions pratiquer les examens nécessaires.

Le malade nous signale que depuis quatre jours est apparu un œdème des membres inférieurs qui augmente progressivement. Il ne peut dormir en raison d'une dyspnée nocturne importante. Son état général est défectueux : il est très amaigri. Cependant, l'appétit est conservé, les selles sont régulières, non diarrhéiques. Le traitement à l'Hôpital de Bédarieux a consisté en vésicatoires, évatmine, tonicardiaques (digitaline : il y a un mois).

Dans les antécédents de ce malade, nous ne notons que des bronchites fréquentes tous les hivers. Il n'a jamais eu de maladie de Bouillaud, de maladie vénérienne ; il n'est pas éthylique.

A son entrée, le malade présente une dyspnée intense permanente, il est pâle, ses lèvres ont une teinte cyanotique. Le cœur est rapide (120 à la minute), régulier ; sa pointe bat derrière la sixième côte sur la ligne mamelonnaire. Nous entendons une embryocardie, un galop. La T.A. est de 23-16 avec grosse arythmie auscultatoire et palpatoire entre 23 et 22 (appareil de Vaquez). A l'appareil de Pachon : 22-16 avec arythmie oscillatoire entre 22 et 20.

Le foie est douloureux, augmenté de volume, débordant le rebord costal jusqu'au niveau de l'ombilic.

Les membres inférieurs sont infiltrés d'œdème.

La base pulmonaire droite est submate, obscure, les vibrations vocales ne parviennent pas à la main qui palpe. A gauche existent des frottements et une respiration soufflante à la base ; les crachats sont hémoptoïques et ne contiennent pas de bacilles de Koch.

L'examen clinique des autres appareils est négatif.

L'analyse des urines indique la présence de traces nettes d'albumine ; elles sont rares (500 cc.).

Azotémie : 0 gr. 48.

Les réactions sérologiques de la syphilis sont négatives.

L'examen radiologique des poumons permet de confirmer l'épanchement pleural droit et la réaction pleurale gauche.

Dans la partie moyenne du poumon droit une tache plus claire pourrait répondre à une perte de substance.

L'examen radiologique du cœur est difficile à pratiquer car son image se perd dans l'opacité des bases pulmonaires. L'aorte n'est pas augmentée de volume.

L'électrocardiogramme montre de grosses atypies du complexe ventriculaire : empâtement et élargissement de l'onde R ; inversion de l'onde T en D₁ et D₂. Rythme régulier rapide. (Malgré les diverses thérapeutiques les atypies persisteront toujours).

Le traitement comporte une cure de digitaline par voie mixte pendant cinq jours ; le malade ressent une grosse amélioration subjective.

La diurèse atteint progressivement 5 litres et les œdèmes fondent.

L'embryocardie et le galop disparaissent, la tachycardie tombe aux environs de 90. T.A. : 21-14 avec arythmie tensionnelle discrète. Le foie ne déborde plus le rebord costal que de trois travers de doigt.

L'hémoptysie persiste, de même que les signes pulmonaires.

La digitaline est dès lors remplacée par 1 gr. 50 de théobromine par jour et on lui adjoint une potion au chlorure de calcium comme coagulant.

L'amélioration subsiste jusqu'au 22 mars, mais la dyspnée reparait et devient intense, la diurèse fléchit, tachycardie, embryocardie et galop sont à nouveau perçus, l'arythmie tensionnelle s'accroît.

De nombreux râles de stase apparaissent aux deux bases pulmonaires tandis que les crachats sont à nouveau hémoptoïques.

Le foie déborde de cinq travers de doigt le rebord costal.

Il existe de discrets œdèmes des membres inférieurs.

Du 22 mars jusqu'au début du mois de juin, le malade, malgré les diverses thérapeutiques cardiotoniques, voit son état s'aggraver de jour en jour.

Il a pourtant subi :

— du 22 au 30 mars : une cure de digilanide par voie intraveineuse qui n'a déclenché qu'une diurèse peu importante (1500 cc.) ;

— du 1^{er} au 7 avril, une cure d'ouabaïne intraveineuse : la diurèse semble un instant satisfaisante (3 litres) mais retombe à 500 cc. avant même la fin de la cure ;

— du 10 au 20 avril, nouvelle cure de digilanide par voie intraveineuse : la diurèse, stabilisée pendant quelques jours à 2 litres environ, retombe à 500 cc. dès la fin de la cure ;

— du 24 au 29 avril, deuxième cure d'ouabaine intraveineuse qui ne modifie en rien la diurèse ;

— du 1^{er} au 14 mai, troisième cure de digilanide qui amorce un petit clocher sur la courbe de diurèse (1500 cc.) ;

— enfin, du 26 au 31 mai, digitaline à doses décroissantes : la diurèse fléchit encore (150 cc.).

La plèvre droite a dû être ponctionnée le 27 mars et le 5 mai. Le liquide citrin retiré présente une réaction de Rivalta positive. Il contient 18 gr. d'albumine, 6 gr. 50 de chlorures et un pourcentage élevé de lymphocytes.

Parallèlement au fléchissement de la diurèse, les œdèmes des membres inférieurs deviennent énormes, atteignant et infiltrant les organes génitaux et la paroi abdominale jusqu'à la base du thorax. Les mains également deviennent œdémateuses. L'hépatomégalie n'est pas influencée et il semble exister une hypertrophie élective du lobe gauche du foie.

Cependant, l'azotémie aura comme chiffre maximum 0 gr. 52.

Les signes d'auscultation cardiaque restent améliorés, le galop et l'embryocardie ayant disparu. Le cœur bat entre 90 et 100, l'arythmie tensionnelle est très discrète.

Les signes subjectifs sont nettement améliorés à la suite des cures de digitalis lanata : le malade dort mieux et sa respiration est beaucoup plus aisée. Il semble que les tonicardiaques ont subi un épuisement progressif de leur pouvoir diurétique qui est atteint presque électivement. Cependant les examens urinaires répétés n'ont pas montré de lésions rénales (traces légères d'albumine seulement et examens microscopiques négatifs.)

Le 15 juin, nous injectons 1 cc. de neptal intramusculaire : la diurèse monte en flèche à 10 litres, puis reste entre 1500 et 500 cc.

Le 21 juin, nouvelle injection de 1 cc. de neptal : nouvelle crise polyurique de 5 litres. La diminution considérable des œdèmes de la paroi abdominale nous permet de percevoir un certain degré d'ascite, que nous ponctionnons le 29 juin (4 litres $\frac{1}{2}$), en même temps que nous renouvelons l'injection de neptal.

La diurèse monte cette fois-ci à 3 litres. Une quatrième injection de neptal, faite le 7 juillet, provoque une nouvelle ascension à 3 litres de la courbe de diurèse et nous maintenons une diurèse convenable en administrant 1 gr. de théobromine par jour.

Les œdèmes de notre malade ont, cette fois, complètement disparu. Il se sent tout à fait bien, n'a plus de dyspnée, bien que subsistent quelques petits signes d'épanchement liquidien pleural à droite.

Mais de discrets œdèmes des membres inférieurs et la dyspnée reparaissant, la diurèse fléchissant, l'embryocardie et le galop étant à nouveau perçus, une cure de digitaline est prescrite le 23 juillet.

Ses effets sur la diurèse en sont bons, dyspnée et œdèmes disparaissent ainsi que l'embryocardie et le galop.

Dès lors, l'aspect clinique va se modifier totalement : nous nous trouvons désormais en présence d'une cirrhose d'origine cardiaque.

En août 1941, le malade fait un ictère qui rétrocede en trois semaines.

En septembre 1941, le tableau est le suivant :

— hépatomégalie douloureuse portant électivement sur le lobe gauche du foie,

— ascite de moyenne abondance,

— il n'existe ni dyspnée, ni œdème,

— le cœur est normal,

— la diurèse oscille entre 1 et 2 litres.

Cet état se maintient jusqu'en novembre : le 3 novembre, la diurèse a fléchi, il existe une légère dyspnée de décubitus, l'ascite est plus tendue, le cœur a une certaine tendance à l'embryocardie : la T.A. est de 16 $\frac{1}{2}$ - 13.

Nous ordonnons LX g. de Digilanide par jour pendant 8 jours ; la diurèse s'établit à 1.500 cc. jusqu'au 20 novembre, les troubles cardiaques rétrocedent, mais l'ascite est toujours importante.

Trois injections successives de neptal, une ponction d'ascite (9 litres) améliorent dès lors l'état de notre malade. Nous instituons la thérapeutique suivante :

— pilules de Lancereaux : 6 par jour, et bientôt nous leur adjoignons XX g. de digilanide, le soir, car le malade déclare que cette médication lui permet de passer une nuit meilleure.

Depuis, la diurèse est restée aux environs de 1 litre 500 par jour jusqu'à la fin du mois de janvier ; le cœur est cliniquement normal, la T.A. est de 18-12 sans arythmie tensionnelle. L'ascite n'a pas augmenté de volume et il n'existe pas d'œdème.

Dans le courant du mois de février, nous tentons une thérapeutique diurétique par le cyanure de mercure, le sérum glucosé, puis par ingestion de citrons.

La diurèse fléchit, l'ascite augmente rapidement de volume, et le 2 mars nous devons revenir, après ponction d'ascite (7 litres) et injection de 1 cc. $\frac{1}{2}$ de neptal, à la prescription de digilanide associée aux pilules de Lancereaux.

A l'heure où nous écrivons ces lignes, notre malade est remarquablement soulagé par l'emploi de cette association.

OBSERVATION N° 14. — Insuffisance ventriculaire droite irréductible chez un polyscléreux. Cœur régulier et de rythme normal. Echec de toutes les thérapeutiques tonicardiaques.

G... Paul, 77 ans, entre à la salle Combal le 23 décembre 1941 pour oedème des membres inférieurs.

Ce malade nous raconte qu'il présente depuis trois ans de légers oedèmes qui depuis quatre mois se sont nettement accentués, se compliquant de phlyctènes sur le pied droit. Il ne ressentirait par contre aucune dyspnée d'effort ou de décubitus, aucune gêne ou douleur dans la région précordiale. Il vient de suivre chez lui une cure de digitaline (LX g. en 5 jours).

De plus, il nous signale une baisse de ses facultés mentales : troubles de la mémoire, état dépressif qui a abouti il y a six mois à une tentative de suicide (coup de couteau dans le flanc gauche).

Signalons que ce sujet était teinturier et qu'il aurait été intoxiqué il y a quinze ans par des produits chimiques. En outre, il aurait eu à différentes reprises quelques douleurs rhumatoïdes non accompagnées de fièvre.

A l'examen du malade, nous constatons les oedèmes des membres inférieurs plus importants à la jambe gauche tandis que la jambe droite est recouverte de phlyctènes, dont certaines, ouvertes, entourées de zones de lymphangite, laissent écouler de la sérosité.

Les artères sont scléreuses. Le pouls bat à 62 par minute ; il est régulier.

L'auscultation cardiaque révèle :

— un souffle systolique apexien,

— un souffle systolique aortique.

Les bruits du cœur sont sourds.

La T.A. est de 16.6.

La base pulmonaire droite présente de l'obscurité respiratoire. La langue est humide, il n'existe ni hépatomégalie, ni splénomégalie.

Les réflexes sont normaux, les pupilles réagissent à la lumière et à l'accommodation, mais le malade a un tremblement des extrémités, des lèvres et de la langue. On note un léger degré de confusion mentale.

La diurèse est satisfaisante (1.500 cc. par jour environ) et l'urine ne contient aucun élément pathologique.

Le malade venant de finir une cure de digitaline est laissé pendant quelques jours sans tonicardiaque.

Le 3 janvier 1942, les oedèmes ont un peu augmenté de volume. Il existe un assourdissement des bruits du cœur. L'électrocardiogramme montre un épaississement avec élargissement de l'onde rapide dans toutes les dérivations, l'onde P n'est pas visible en D₁, tandis qu'en D₂ et D₃ on met en évidence un allongement de P R (20/100 de seconde).

L'onde T est effacée dans les trois dérivations. Il existe un certain degré de bas-voltage dans toutes les dérivations. Le rythme est rapide et régulier.

Le malade est mis au Digilanide (IX g. par jour) pendant 8 jours. Malgré l'abondance de la diurèse (2.500 cc.), les œdèmes ne régressent pas, des signes de bronchite apparaissent, le cœur présente les mêmes signes orificiels, mais il est très ralenti. La T.A. est de 14-6. Il n'existe pas d'hépatomégalie.

L'électrocardiogramme est identique au précédent, toutes les anomalies persistent. Espace P R : 22/100 de seconde.

Pendant quelques jours, une thérapeutique plus active par voie veineuse est tentée (4 cc. de Digilanide par jour) pendant 5 jours.

L'amélioration ne survient pas, l'encombrement bronchique devient intense, masquant les bruits du cœur. La diurèse fléchit mais il est difficile d'en apprécier exactement la valeur, car le malade présente une confusion mentale complète avec agitation, il perd ses urines.

Dès lors, nous ne donnons plus que XI, g. Digilanide par jour et nous associons 1 gr. de théobromine et la thérapeutique nécessitée par l'état pulmonaire.

Le tableau d'encombrement bronchique s'aggrave et le 22 janvier nous pratiquons une saignée et une injection intraveineuse d'un quart de mg. d'ouabaïne.

Malgré ce, le malade meurt dans la nuit du 22 au 23 janvier.

L'examen nécropsique a été pratiqué : le cœur est volumineux, pesant 530 gr. Le ventricule gauche est un peu dilaté mais présente surtout une grosse hypertrophie. Les valvules aortiques sont calcifiées, la valvule mitrale, athéromateuse également, présente à sa base une végétation calcifiée.

C. - Cas d'Insuffisance Ventriculaire gauche.

OBSERVATION N° 15. — Insuffisance cardiaque globale avec crises d'asthme cardiaque et signes de stase périphérique. Pendant quinze ans, échec des thérapeutiques cardiotoniques habituelles. Guérison par le Digilanide.

Madame X... est âgée de 83 ans. Depuis une vingtaine d'années, cette malade présente de nombreuses crises d'asthme et des épisodes fréquents de broncho-alvéolite. Les crises d'asthme ne sont nullement influencées par les thérapeutiques habituelles, les grandes crises n'étant soulagées que par des saignées. Le diagnostic d'asthme intriqué est

alors porté et l'appareil cardiovasculaire mis en cause : il existe une instabilité du pouls avec accélération post-prandiale du rythme cardiaque. Puis surviennent une dyspnée d'effort et de l'œdème des membres inférieurs.

Le traitement comporte l'inhalation quotidienne de poudres anti-asthmatiques et l'administration de tonicardiaques (ouabaine, digitaline et cardiotoniques mineurs).

Les tonicardiaques agissent au début, mais leur action s'épuise et ils deviennent totalement inefficaces. Finalement, une thérapeutique d'entretien par la digitaline à petites doses est ordonnée (V gouttes pendant 10 jours par mois) ; le traitement est d'abord bien supporté, mais par la suite la malade réagit à l'ingestion de digitaline par une dyspnée pénible au cours de la cure. Les œdèmes des membres inférieurs ne sont plus influencés et restent permanents. Les crises d'asthme existent toujours, bien que réduites en nombre toutefois.

Depuis quelques années, le Digilanide a été ordonné à cette malade : xxx gouttes par jour pendant deux jours par semaine. Le résultat a été un changement total de l'existence de cette femme. Dès le début du traitement, l'œdème des membres inférieurs qui persistait depuis quinze ans a totalement disparu, la dyspnée n'existe plus, les crises d'asthme caduque ont cessé. Cette amélioration persiste depuis de longs mois et la malade a pu reprendre une vie tout à fait normale.

OBSERVATION N° 16. — Insuffisance ventriculaire gauche chez un vieillard.
Cœur régulier mais tachycardique sur lequel le Digilanide a une influence plus marquée que l'Ouabaine.

Le 17 octobre 1941, G... Grégoire, âgé de 84 ans, entre à la salle Combal pour accidents d'insuffisance ventriculaire gauche.

Depuis un an, ce vieillard se plaint de dyspnée d'effort apparue progressivement et qui est allée en s'accroissant. Depuis une dizaine de jours, il présente de la dyspnée de décubitus et de l'œdème vespéral malléolaire. Ses urines sont rares.

Signalons en outre que ce malade a une démarche à petits pas apparue en 1936 et quelques vertiges.

Dans ses antécédents, nous ne relevons rien de particulier.

A l'examen, le malade, assis dans son lit, est très dyspnéique. Il présente une cyanose extrêmement marquée des extrémités des membres. L'œdème des membres inférieurs est à peine marqué.

Le cœur est absolument inaudible.

La tension artérielle est de 17-10 avec une grosse arythmie de tension entre 17 et 15 (appareil de Vaquez).

Aux deux bases pulmonaires, nous notons une submatité et de nombreux râles sous-crépitaux envahissent les poulmons. Le foie déborde légèrement le rebord costal.

Par ailleurs, en dehors d'une hernie inguinale bilatérale et d'une hyporéflexie rotulienne et achilléenne, l'examen est absolument normal.

Les réactions sérologiques de la syphilis sont négatives.

L'analyse des urines ne montre aucune trace d'albumine ou de glucose.

Une saignée de 200 cc. et une injection intraveineuse de 1/4 de milligramme d'ouabaïne sont pratiquées peu après l'entrée du malade. L'injection d'ouabaïne est renouvelée le lendemain.

Le 19 octobre, l'état est le suivant :

La dyspnée semble moins intense bien que le malade soit encore obligé de rester assis dans son lit mais le cœur est toujours inaudible et les signes de stase aux deux bases pulmonaires semblent tout aussi nets. Le pouls est à 90. La cyanose est toujours très marquée. L'hépatomégalie persiste.

Nous instituons alors une thérapeutique par le Digilanide en injections intraveineuses (1 ampoule de 4 cc. tous les jours pendant 3 jours).

Dès le 21 octobre, nous percevons les bruits du cœur. Certes le premier bruit reste un peu sourd mais le cœur est régulier, aux environs de 70 pulsations par minute. On entend aisément un souffle diastolique aortique se propageant vers la pointe.

La tension artérielle est de $17 \frac{1}{2}$ - $8 \frac{1}{2}$ mais l'arythmie de tension est très discrète entre $17 \frac{1}{2}$ et 17 seulement.

La dyspnée s'est apaisée et le malade peut dormir en décubitus horizontal. Il n'existe aucune trace d'œdème et la cyanose s'est remarquablement atténuée.

La diurèse est excellente (2.000 à 2.500 cc.).

Quelques râles de stase persistent encore à l'extrême base gauche. Nous poursuivons le traitement par voie orale, et nous donnons dès lors XL gouttes de Digilanide par jour, en deux fois.

Le 27 octobre, nous pouvons considérer notre malade comme guéri ; cyanose, signes pulmonaires, hépatomégalie n'existent plus. Le cœur est bien frappé, régulier, à 70 par minute. Le souffle diastolique persiste. T.A. $17 \frac{1}{2}$ - $8 \frac{1}{2}$ sans persistance de l'arythmie de tension.

Le 28 octobre, le malade quitte le service.

OBSERVATION N° 17. — Insuffisance cardiaque globale avec insuffisance cardiaque gauche prépondérante. Enorme hypertrophie des cavités ventriculaires. Cœur régulier et tachycardique. Amélioration considérable par l'emploi de Digilanide. Mort subite.

Le 3 janvier 1942, Q... Camille, 55 ans, entre à la salle Combal pour crise de dyspnée nocturne.

Il y a trois ans déjà que le malade se plaint d'une légère dyspnée d'effort après la marche, apparue très progressivement. Puis est survenue une légère dyspnée de décubitus. C'est surtout depuis le mois de mars 1941 que son état est devenu plus inquiétant : il présente depuis cette date des crises de dyspnée paroxystique nocturne, qui l'obligent à s'asseoir dans son lit. Ces crises sont fréquentes au début, s'espacent pendant l'été (il est resté pendant des périodes de 15 jours sans en avoir), puis, depuis le début de cet hiver, elles ont augmenté de fréquence, se produisant quatre et cinq fois toutes les nuits et même dans la journée lorsque le malade passe d'une atmosphère chauffée à l'air froid de l'extérieur. La dyspnée d'effort a empiré et le malade ne peut effectuer aucun travail.

Il présente en outre des précordialgies (sensations de coups d'épingles dans la région précordiale), des palpitations presque continuelles. Par ailleurs, il tousse légèrement, la nuit surtout ; il n'a jamais présenté d'œdème malléolaire ni d'oligurie manifeste. Dans ses antécédents, nous notons un éthylisme important. Il n'a jamais eu de maladie de Bouillaud et il nie tout antécédent vénérien.

Lors de l'examen, le malade est en pleine crise de dyspnée qui se calme au bout d'un instant pour recommencer ensuite ; il semble, lorsqu'on l'observe pendant un long moment, qu'il existe une dyspnée de Cheynes-Stokes mais dont les phases d'excitation et d'apnée seraient très prolongées.

La pointe du cœur bat dans le sixième espace intercostal gauche sous le mamelon, nous notons une tachycardie régulière (pouls à 100 environ), les bruits du cœur sont sourds, il existe un petit souffle systolique apexien à propagation axillaire.

Par la simple palpation du pouls radial, il est possible de prévoir une arythmie d'énergie que la prise de la T.A. confirme : 16-11 avec une très importante arythmie tensionnelle.

La base pulmonaire droite est submate, présentant quelques râles de stase. Le foie est gros et douloureux, atteignant l'ombilic.

Par ailleurs, l'examen est négatif. Les urines contiennent 1 gr. d'albume ; azotémie 0 gr. 85 pour 1000.

Réactions sérologiques de la syphilis : négatives.

Electrocardiogramme : Dans les trois dérivations, l'onde R est empâtée,

de faible amplitude. Il existe un crochetage de sa branche montante. Dans les dérivations 2 et 3, l'onde T devient négative.

Le traitement comporte, outre les injections de sérum glucosé, la potion suivante (pour 24 heures) :

Poudre de feuilles de digitale .	0,80
Infusion	90
Sirop des cinq racines Q.S.P. .	120

Le 7 janvier le cœur est moins sourd mais le foie déborde de trois travers de doigt sur la ligne mamelonnaire, et si la dyspnée s'atténue, la diurèse n'est pas encore déclanchée (entre 500 et 1000 cc.).

Nous ordonnons alors le Digilanide par voie intraveineuse (4 cc. par jour) pendant 6 jours :

- la courbe de diurèse atteint rapidement 2.500 cc. et s'y maintient,
- la dyspnée et la cyanose disparaissent,
- les bruits du cœur deviennent mieux frappés,
- le pouls est à 70,
- T.A. 13-8 sans arythmie,
- le foie déborde encore le rebord costal de deux travers de doigt,
- les signes pulmonaires, bien qu'atténués, subsistent.

Le Digilanide est dès lors ordonné à 0,10 g. (10 gouttes par jour) jusqu'au 20 janvier, puis remplacé par 1 gr. 50 de théobromine.

Pendant cette période, le malade se sent tout à fait bien. Sa diurèse oscille entre 2000 et 2500 cc., la dyspnée n'existe plus, les signes tensionnels ont disparu (T.A. 13-8).

Il ne reste plus trace d'albumine dans les urines.

L'azotémie est tombée à 0 gr. 38 par litre.

Cette période de calme clinique dure jusqu'au 31 janvier : à cette date le malade présente une expectoration légèrement striée de sang, le cœur est devenu sourd, tachycardique (100). L'arythmie tensionnelle reparait. La base pulmonaire droite est le siège de râles sous-crépitaux plus nombreux. La diurèse a fléchi brutalement (500 cc.).

Nous reprenons alors la thérapeutique par le Digilanide (0,10 g. par jour), mais le 2 février la diurèse restant défectueuse, la dyspnée devenant plus intense, l'arythmie tensionnelle plus marquée, nous ordonnons pendant six jours le médicament par voie veineuse pour continuer par la suite par 0,10 g. per os pendant quinze jours ; nous adjoignons à ce traitement des comprimés de laroscorbine pour lutter contre les petites hémoptysies qu'il présente encore.

Comme au début janvier, nous assistons à une nette amélioration de la diurèse (2000 à 2500 cc.), des signes cardiaques et tensionnels, de l'état pulmonaire mais la dyspnée n'est pas aussi remarquablement atténuée et il subsiste des crises paroxystiques assez fréquentes survenant de façon très irrégulière.

L'électrocardiogramme présente toujours les grosses atypies du complexe ventriculaire que nous avons signalées précédemment.

Les 25 et 26 février, nous injections 1/4 de mg. d'ouabaine bien qu'il n'existe aucun signe de fléchissement myocardique autre que ces crises de dyspiée : celles-ci ne semblent aucunement influencées.

Dans les premiers jours de mars, le Digilanide est à nouveau ordonné (XL g. par jour), puis remplacé le 13 mars par l'ouabaine intraveineuse, car le malade présente des crises plus fréquentes : le 14 mars, au cours d'une crise dyspnéique, le malade se lève et tombe mort.

L'examen nécropsique a révélé l'existence d'une grosse dilatation des deux ventricules prédominant sur le ventricule gauche avec hypertrophie du ventricule droit, et atrophie des parois ventriculaires gauches dont la postérieure est amincie à l'extrême. La valvule mitrale est très scléreuse.

Les poumons sont congestionnés et anthracosiques.

Le foie est normal comme poids et comme volume.

III. — CŒUR NORMAL.

OBSERVATION N° 18. — M... Marie-Louise, 32 ans, présente un **petit syndrome d'hypofonctionnement thyro-ovarien**.

Le cœur est absolument normal, battant à 60 par minute.

Nous donnons à cette femme XL g. de Digilanide par jour pendant 6 jours. Pendant toute la durée d'administration du Digilanide, nous ne relevons aucun changement dans l'état de l'appareil cardio-vasculaire.

Le pouls oscille entre 55 et 60 pulsations par minute.

La tension artérielle est de 10-5 1/2 et se maintient aux mêmes chiffres.

La diurèse oscille entre 500 et 1000 cc. sans être influencée par le digitalique.

OBSERVATION N° 19. — F... Eugène, 45 ans, est hospitalisé pour **maladie de Steinert**.

Ce malade ne présente aucun signe de fléchissement myocardique. A l'auscultation, on note un petit souffle râpeux mésosystolique. Le pouls est à 60.

La tension artérielle est de 11 $\frac{1}{2}$ - 7.

La diurèse oscille entre 3000 et 4500 cc. par jour.

Pendant 10 jours, nous donnons XI g. de Digilanide par jour à ce malade.

Les signes d'auscultation cardiaque ne sont pas modifiés.

Le pouls reste aux environs de 60 par minute.

La tension artérielle, de même que la diurèse, restent inchangées au cours de l'épreuve.

OBSERVATION N° 20. — F... Fernande, 19 ans, est hospitalisée pour **algie lombaire et crurale droite d'origine pithiatique.**

Le cœur est régulier, bien frappé, à 100 par minute.

La T.A. est de 13-7.

La diurèse est de 1500 cc. par jour en moyenne.

L'électrocardiogramme est normal.

Pendant 8 jours, nous pratiquons à cette malade une injection intraveineuse quotidienne de 4 cc. de Digilanide.

La diurèse est inchangée.

La tension artérielle ne subit aucune modification.

Il apparaît un petit souffle mésosystolique d'origine extracardique. Mais le rythme cardiaque a été progressivement très ralenti (74 par minute), sans qu'il existe de signes d'intolérance.

L'électrocardiogramme, normal, montre simplement le ralentissement du rythme.

OBSERVATION N° 21. — L... Jean, 79 ans, est entré à la salle Combal pour **état de dénutrition.**

L'examen complet du malade ne révèle aucune tare pathologique si ce n'est une hypertension artérielle à 21-10.

Il n'existe aucun signe de déficience myocardique.

Le pouls bat aux environs de 60 par minute.

La diurèse est d'environ 1500 cc. par jour.

Du 25 mars au 1^{er} avril 1942, nous pratiquons par voie intraveineuse 7 injections de 4 cc. de Digilanide.

La diurèse n'est aucunement influencée.

La tension artérielle reste aux mêmes chiffres.

A l'auscultation, le cœur est toujours normal, mais nous assistons à un ralentissement progressif du rythme qui est de 40 pulsations par minute le 1^{er} avril.

Il n'existe aucun trouble d'intolérance.

L'électrocardiogramme, pratiqué avant et après l'épreuve, objective le ralentissement du rythme. L'espace P R (18/100^e de seconde) garde la même valeur après l'épreuve.

CHAPITRE V

Analyse et interprétation des faits cliniques

Nous envisageons dans ce chapitre l'action du médicament sur chacun des symptômes dont l'ensemble constitue le syndrome d'insuffisance cardiaque droite, gauche, ou globale.

C'est grâce à l'étude analytique des modifications de chacun des symptômes pris isolément que nous pouvons nous faire une idée exacte de la valeur thérapeutique du médicament.

I. — ACTION SUR LE RYTHME.

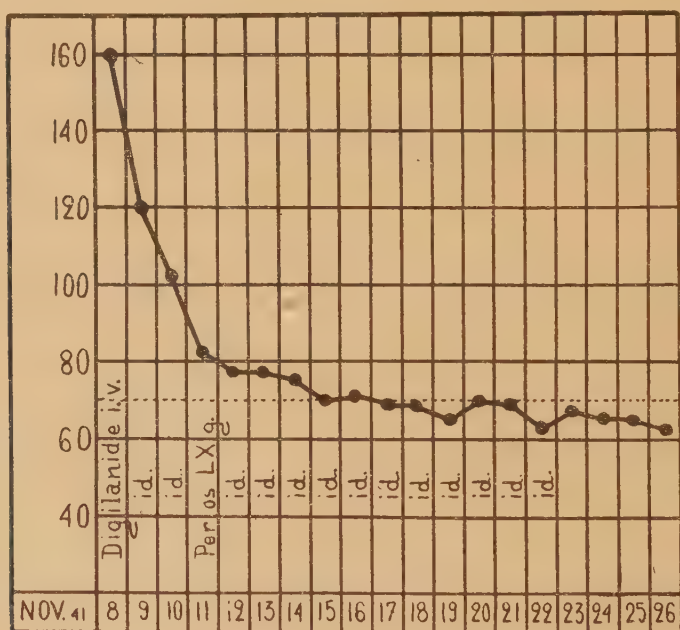
Action sur la tachycardie.

Tout comme la digitale pourprée, la digitale laineuse a une action ralentissante sur le rythme cardiaque. Cette action est démontrée par toutes nos observations. En général, nous assistons à une chute très nette de la courbe des pulsations cardiaques. Les tachycardies les plus rapides nous ont paru

être les plus fortement influencées ; les tachycardies discrètes, au contraire, le sont beaucoup moins. Nous donnons à titre d'indication le tableau ci-après qui nous met en accord avec

Avant le traitement	Après le traitement
140	40
120	80
110	90

les constatations de HOCHREIN et LECHLEITNER : l'action ralentissante de la digitale laineuse est d'autant plus marquée que la tachycardie est intense. La baisse de fréquence du pouls



Un exemple de ralentissement du rythme cardiaque obtenu par l'emploi de digilanide. (Obser. N° 5).

a toujours été obtenue en plusieurs jours, mais elle s'amorce chaque fois dès les premières 24 heures de traitement. JUNET et BIANCHI ont observé un ralentissement immédiat survenant

peu de temps après la fin de l'injection. Dans leurs thèses, LOPEZ et Mlle SCHALLER rapportent des faits identiques.

C'est à propos de cette rapidité d'action que se pose le mécanisme même de cette action. S'agit-il d'un effet direct sur le vague ? ou bien, ainsi que l'admet GIRARD, l'hydrosolubilité du complexe permet-il au produit une diffusion assez rapide dans l'organisme et une fixation suffisamment accélérée sur la fibre myocardique pour exercer aussi rapidement ses propriétés ?

Quelques faits nouveaux ont été rapportés à propos de la maladie de Bouveret et permettent à certains auteurs d'émettre des hypothèses.

De même qu'on a traité la maladie de Bouveret par l'ouabaïne et la digitaline, il était logique d'en tenter le traitement par le Digilanide. Nous n'avons pas eu l'occasion d'observer nous-même des tachycardies paroxystiques, mais les auteurs genevois en particulier (JUNET, BIANCHI), apportent un certain nombre d'observations qui sont intéressantes du double point de vue de la thérapeutique de cette affection et du mode d'action du médicament. Les trois glucosides de la digitale laineuse, administrés par voie veineuse, ont, dans tous les cas publiés, une action très rapide dans un temps variant de quelques minutes à deux ou trois heures. Fréquemment, le retour au rythme sinusal est précédé d'un ralentissement *immédiat* du rythme ectopique. Malgré l'obscurité qui règne encore sur la pathogénie de cette maladie, et bien que certains auteurs aient utilisé parfois avec succès l'atropine, le pneumogastrique semble jouer un rôle et tous les médecins connaissent les manœuvres ou médicaments qui ont pour but son excitation afin d'obtenir l'arrêt de la crise.

Ces notions permettent à JUNET de conclure de la façon suivante : « Il semble que dans certains cas où l'effet est très rapide, le point d'attaque soit localisé au pneumogastrique, notion qui, selon BARRIER, serait confirmée par le fait que les digitaliques restent inopérants dans les cas où l'on paralyse préalablement le pneumogastrique par l'atropine... » et il ajoute : « dans les cas où le passage au rythme lent est plus tardif, il

s'agit alors vraisemblablement d'une fixation sur les fibres du myocarde, sur le système de Pyrkine en particulier ».

Pour cet auteur, le mécanisme d'action semble double.

Cette action vagale ne semble pas, toutefois, démontrée de façon évidente par la thérapeutique de la maladie de Bouveret : la pathogénie de cette affection n'est pas encore suffisamment élucidée pour qu'il soit possible d'aboutir à des conclusions absolument certaines à ce sujet.

D'autre part, certains produits arrivent au même résultat par action directe sur le myocarde, en diminuant son excitabilité, sa conductibilité et sa contractilité.

Enfin, chez le sujet normal, on ne relève aucune action vagale, et les différentes cardiopathies que nous avons observées ne nous permettent pas de conclure dans ce sens. Nous pensons que cette célérité d'action est due principalement à la fixation très rapide sur les fibres myocardiques.

Action sur l'arythmie complète.

Les observations que nous rapportons de décompensation cardiaque avec arythmie complète ne constituent pas des succès absolus du traitement. En réalité, il s'agit de tachyarythmies : l'amélioration a été apportée surtout à l'élément tachycardique qui a été considérablement atténué dans tous les cas ; la compensation cardiaque a également été obtenue. L'élément arythmique a toujours subsisté et en aucun cas nous n'avons assisté à un retour au rythme normal.

L'importance clinique de la tachyarythmie vient surtout des lésions ou des troubles cardiaques qu'elle traduit ou accompagne, et lorsque la compensation cardiaque peut être maintenue, l'arythmie en elle-même ne constitue qu'un symptôme sans danger immédiat pour le malade. Aussi, ne pouvons-nous parler d'échec thérapeutique.

Du point de vue théorique, il semble que la digitaline, par sa plus forte fixation sur la fibre myocardique et sa lenteur d'élimination, présente dans la tachyarythmie un avantage net sur les préparations de *digitalis lanata*. Cette notion permet à LUTEMBACHER d'écrire que « la digitaline retrouve tous ses

effets dans les insuffisances cardiaques avec tachyarythmie ; ses effets prolongés sur la conduction maintiennent plus longtemps les ventricules à une cadence moyenne de 80 par minute ».

Cependant, nous ne pouvons admettre que le Digilanide ne soit pas indiqué dans l'insuffisance cardiaque avec tachyarythmie. Nous avons pu nous rendre compte, dans un cas où la digitaline avait eu une heureuse influence, de la durée d'action respective des deux médicaments : dans l'observation n° 3, la phase de ralentissement du rythme et de compensation cardiaque obtenue par la cure de digitaline a persisté pendant 18 jours. Après une cure par le digilanide, nous observons la même amélioration pendant une période de 15 jours : la différence est donc faible, et si l'insuffisance cardiaque était moins intense, lors de la cure par le Digilanide, la tachycardie, par contre, était plus prononcée. Cette observation nous a permis en outre d'observer pour le Digilanide une efficacité au moins égale à celle de la digitaline en ce qui concerne la réduction de la tachycardie et de l'asystolie.

Quant à nos observations nos 1, 4, 7, 11, 12 et 15, elles prouvent amplement une très nette supériorité de la digitale laineuse sur la digitale pourprée : ce que cette dernière administrée à plusieurs reprises n'a pu réaliser, le Digilanide, administré à doses suffisantes et de façon continue ou subcontinue l'a obtenu, aboutissant très rapidement à la compensation cardiaque et au ralentissement du rythme.

Nous ne pensons pas qu'on puisse faire grief au médicament d'avoir une action moins prolongée que celle de la digitaline ; dans l'arythmie complète, sa maniabilité et la possibilité de fortes doses quotidiennes permettent de compenser amplement cette moindre durée d'action.

Le Digilanide, comme la digitaline d'ailleurs, s'avère le plus souvent sans action sur la fibrillation des oreillettes. Mais, en filtrant les incitations auriculaires très nombreuses et désordonnées, en renforçant aussi la tonicité du myocarde, le digitalis lanata assure la quasi régularité, le ralentissement considérable, et partant, l'efficacité des contractions ventriculaires.

Or, ce qui règle, on le sait, le pronostic de l'arythmie complète,

c'est avant tout l'existence ou non d'insuffisance ventriculaire : par les mécanismes soulignés plus haut, la digitale laineuse lutte remarquablement contre cette défaillance du ventricule.

II. — ACTION SUR L'ÉNERGIE DU MYOCARDE.

L'étude de nos observations nous permet de classer le Digitalide parmi les tonicardiaques de premier ordre, au même rang que la digitaline et l'ouabaïne. Il emprunte à l'un et à l'autre certaines de leurs propriétés, c'est pourquoi il ne leur est pas entièrement superposable mais constitue un complexe bien souvent supérieur à chacun d'eux.

Certains auteurs n'accordent à la digitaline aucun rôle direct dans le renforcement de la systole ventriculaire. D'après VAQUEZ, l'expression de « tonicardiaque » appliquée à la digitaline ne signifierait rien. Toutefois la plupart des auteurs admettent que l'effet inotrope positif de la digitale pourprée existe mais cette action reste peu intense et se place au dernier rang des diverses propriétés du médicament.

Au contraire, pour l'ouabaïne, c'est l'effet de renforcement de la contraction ventriculaire qui vient en tête de ses diverses propriétés.

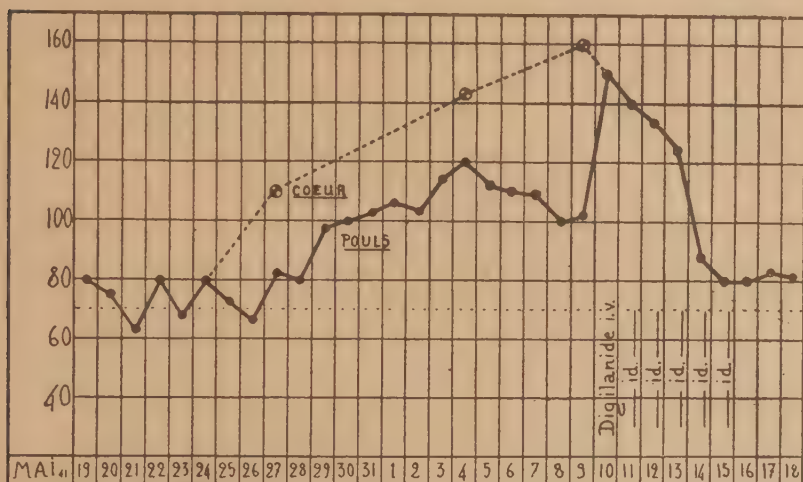
Comment pouvons-nous juger l'action de la digitale laineuse ? Nous avons comme premier moyen d'appréciation la disparition plus ou moins rapide des phénomènes de stase. Nous n'y insisterons pas ici et nous consacrons de même à l'étude électrocardiographique un paragraphe spécial.

D'autres éléments nous permettent de juger le renforcement de l'énergie cardiaque : c'est en premier lieu l'auscultation des bruits du cœur qui deviennent plus nets, mieux frappés. De même, les souffles organiques s'intensifient.

Nous avons un moyen beaucoup plus objectif et plus précis : l'étude de l'arythmie tensionnelle, test fidèle et sensible de

défaillance myocardique. Dans la plupart des cas, elle a disparu très rapidement sous l'influence du médicament.

Enfin, nous avons employé le Digilanide dans des cas où les glucosides du strophantus semblaient seuls indiqués : notre observation n° 16 démontre que dans l'insuffisance ventriculaire gauche, avec œdème pulmonaire débutant, le Digilanide a une action très rapide, supérieure à celle de l'ouabaïne. L'objection peut nous être faite que, dans ce cas, l'ouabaïne ait pu activer l'action du digitalique : ceci ne s'est pas produit dans un autre



COURBE n° 2.

Sous l'influence du Digilanide, les courbes des pulsations cardiaques et artérielles, dissociées, se rejoignent. Cette jonction se produit par accélération des pulsations artérielles ce qui prouve que le renforcement de la systole ventriculaire n'est pas secondaire au ralentissement du rythme. Cœur et pouls, à nouveau synchrones, ne sont ralentis qu'ultérieurement. (Observation N° 3.)

cas d'insuffisance ventriculaire gauche où le Digilanide, employé à l'exclusion de toute autre médication, a eu un résultat aussi net (observation n° 5).

En dernier lieu, nous apportons un argument qui, croyons-nous, présente un certain intérêt. Sur un cœur en tachyarythmie

complète (observation n° 3), nous avons constaté, parallèlement à une décompensation cardiaque progressive, une dissociation entre le rythme du pouls et celui du cœur. Le 7 juin 1941, le pouls bat à 106 par minute tandis que le rythme cardiaque est à 160. Après une injection intraveineuse de Digilanide, pouls et cœur battent à 150 : le cœur est tout aussi arythmique, mais chaque systole, renforcée, est perçue au pouls, alors que la tachycardie n'est que peu réduite. Ce n'est qu'au cours des jours suivants que le cœur se ralentit nettement (voir courbe n° 2).

Ce fait semble prouver de façon évidente que le renforcement de la systole ventriculaire n'est pas secondaire au ralentissement du rythme, comme cela se voit pour la digitaline, mais est bien dû au contraire à une action inotrope positive, intense et primitive, analogue à celle de l'ouabaïne.

Cette action de la digitale laineuse ne nous a pas surpris : elle a déjà été signalée par de nombreux auteurs. Dès lors, il est aisé de concevoir que les indications du médicament vont se trouver considérablement élargies.

III. — ACTION DIURÉTIQUE.

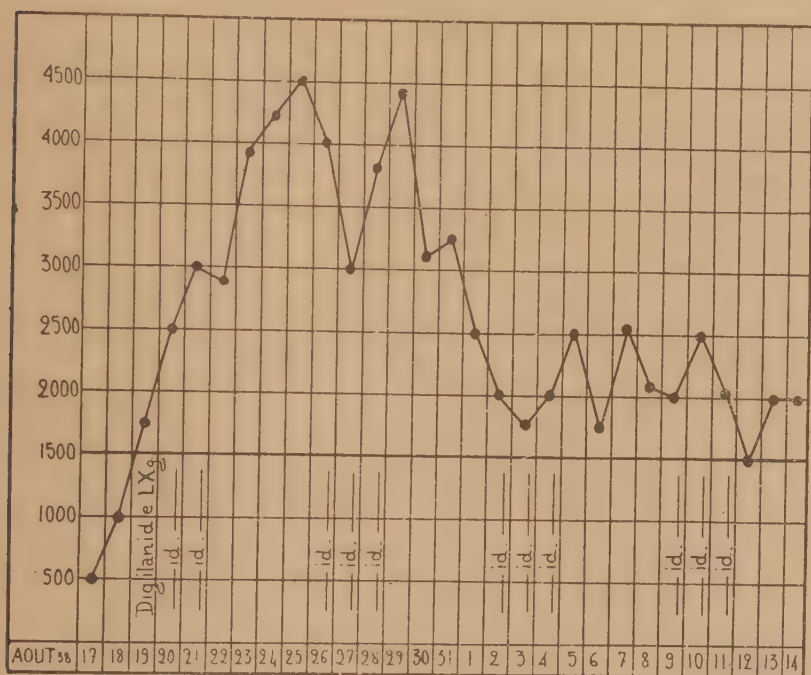
La presque totalité de nos observations met en évidence l'intensité de l'action diurétique du mélange des trois glucosides initiaux de *digitalis lanata*.

La courbe de diurèse de nos malades se relève parfois dans les premières vingt-quatre heures. Dans la majorité des cas toutefois, il lui faut deux à cinq jours avant d'atteindre son maximum.

La diurèse est naturellement en rapport avec l'état d'imprégnation œdémateuse du malade et l'abondance des épanchements dans les séreuses. Chez les sujets fortement imprégnés, nous avons obtenu une diurèse très abondante montant à 4 et 5 litres au début pour se stabiliser par la suite entre 1500

et 2000 cc. (courbe n° 3). Chez les cardiaques « secs », la courbe ne revêt pas le même type ; cependant, les résultats sont tout aussi nets. Elle s'établit d'emblée entre 1500 et 2000 cc. et y demeure (courbe n° 4).

Ces heureux résultats ont été souvent obtenus sans adjonction d'autre médication et prouvent amplement ce que l'on est en droit d'espérer dans ce domaine par la seule prescription du Digilanide.



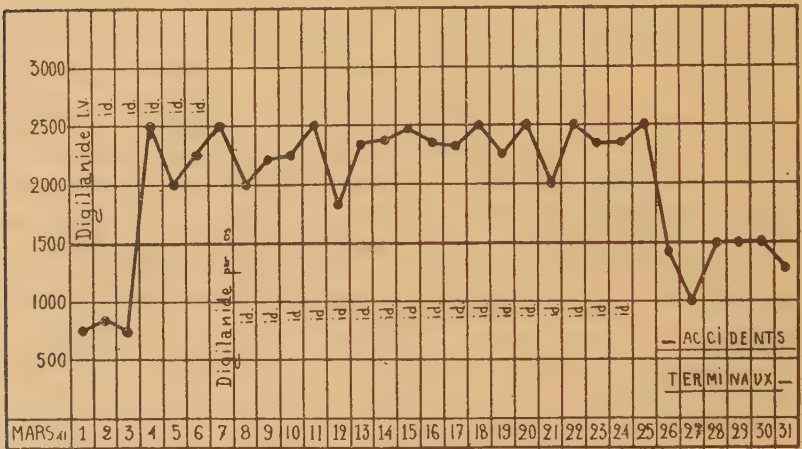
COURBE n° 3.

Type de courbe de diurèse obtenue chez un cardiaque oedémateux. (Observation N° 1.)

Nous lui avons parfois associé des diurétiques, et cette adjonction donne également d'excellents résultats.

Dans certaines cures d'entretien, l'emploi alterné de Digilanide et de théobromine semble une pratique recommandable. De

même, l'emploi de ce diurétique après une cure unique de tonicardiaque a été favorable à certains de nos malades. Nous n'avons qu'une seule fois eu recours à des diurétiques plus puissants tels que les diurétiques mercuriels. Après plusieurs cures tonicardiaques n'ayant abouti à aucune élévation de la diurèse, quelques injections de neptal ont permis au malade d'éliminer entièrement son liquide de stase. Si le diurétique mercuriel a eu un effet violent mais transitoire, il a toutefois



COURBE n° 4.

Type de courbe de diurèse obtenue chez un cardiaque non cedémateux (Observation N° 4).

permis le mordantage du tonicardiaque et la diurèse s'est par la suite établie à un taux suffisant. Nous croyons donc qu'il n'est pas utile de lever le « barrage rénal » avant l'administration de Digilanide. Si le barrage rénal résiste à cette médication, le diurétique mercuriel agira tout aussi bien en cours de cure.

JUNET et BIANCHI déclarent obtenir une diurèse bien meilleure en administrant le Digilanide avant le diurétique mercuriel. Cette opinion est partagée par Mlle SCHALLER qui, elle aussi,

avance cette notion nouvelle dans la thérapeutique cardiaque. Tous ces auteurs avouent d'ailleurs qu'ils auraient pu souvent éviter l'adjonction de composés mercuriels en attendant quelques jours de plus.

Chez certains de nos malades, nous avons pu comparer l'action de la digitale laineuse avec celle de la digitale pourprée. Dans quelques-unes de nos observations, la cure ou les cures successives de digitaline n'ont eu aucun résultat sur la diurèse ; chez les mêmes sujets, le Digilanide seul a déclenché une crise polyurique abondante. Nous n'avons pas observé le fait inverse : jamais la digitaline n'a provoqué d'augmentation de la diurèse quand le Digilanide était resté sans effet. Cela nous permet de penser que les lanata-glucosides ont une action diurétique supérieure à celle de la digitaline.

Ces faits cliniques sont en discordance avec les résultats expérimentaux qui prêtent au digitalysat une action supérieure à celle du lanatalysat sur la cellule rénale. Mais l'action rénale des digitaliques existe-t-elle vraiment en clinique ? La preuve en est très difficile à établir, et l'expérimentation chez le sujet exempt de toute tare cardiaque ne semble pas le démontrer (H. GIRARD et nous-même). Malgré la rapidité de l'action diurétique de la digitale laineuse chez les cardiaques, nous pensons que c'est toujours au facteur circulatoire qu'il faut attribuer la plus grande part dans la diurèse digitalique : cette diurèse n'est vraiment abondante que 3, 4 ou 5 jours après l'administration du médicament, c'est-à-dire lorsque le cœur est suffisamment ralenti et tonifié pour pouvoir transporter le liquide, en rétention dans les tissus, vers l'émonctoire rénal. Si le Digilanide est plus fortement diurétique que la digitaline, nous croyons qu'il le doit à des propriétés cardiotoniques supérieures.

IV. — ACTION SUR LES PHÉNOMÈNES DE STASE.

Parallèlement à l'établissement d'une diurèse abondante, nous avons vu fondre les œdèmes de nos malades. Les épanchements séreux, plus difficiles à tarir et gênant considérablement la reprise du travail normal du cœur, ont dû être ponctionnés : sous l'influence du médicament ils n'ont plus reparu ou ne se sont reproduits que plus lentement.

Le Digilanide réduit la stase hépatique et nous avons assisté à la disparition d'hépatomégalies souvent considérables. De même, les signes de stase pulmonaire rétrocedent rapidement, tandis que les malades sentent leur essoufflement diminuer et disparaître.

V. — ACTION SUR LA DYSPNÉE ET LA CYANOSE.

En effet, chez tous nos cardiaques dyspnéiques, la gêne respiratoire est calmée très rapidement par l'emploi du digitalis lanata ; dès le premier jour de traitement, les malades ressentent une facilité plus grande de respiration qui s'accompagne d'une sensation de mieux être général.

Nous pensons pouvoir rattacher la rapidité de l'effet eupnéisant du médicament à sa vitesse d'action cardiotonique et au fait qu'il agirait beaucoup plus que la digitaline sur l'énergie de contraction des cavités gauches du cœur.

La digitale laineuse possède-t-elle en outre une action directe sur l'appareil respiratoire, ou une action sédative générale ? Le fait est difficile à établir. Un de nos malades, dont le cœur était bien compensé, prenait xx gouttes de Digilanide tous les soirs : c'est par ce moyen, disait-il, qu'il pouvait passer une nuit absolument calme.

Nous avons eu quelques malades présentant une cyanose intense ; elle a rétrocedé rapidement sous l'influence du Digilanide, alors que l'ouabaïne n'avait eu que très peu d'effet.

VI. — ACTION SUR LA TENSION ARTÉRIELLE.

La tension artérielle subit des modifications intéressantes au cours du traitement de l'asystolie par la digitale laieuse. Nous n'envisagerons pas ici les arythmies tensionnelles étudiées précédemment.

Certains de nos malades qui présentaient de l'hypotension artérielle ont vu leurs chiffres tensionnels se relever (observation n° 9 : T.A. : 11-6 passant à 14-8 après le traitement.)

A l'opposé, nous avons vu des hypertensions s'améliorer (observation n° 10 : la T.A. tombe de 23-13,5 à 19-10 à la suite du traitement). Chez des hypertendus à tension maxima décapitée et différentielle écrasée, nous avons assisté à une élévation très nette du chiffre de la maxima avec augmentation de la différentielle (observation n° 7 : T.A. 14 $\frac{1}{2}$ - 12 ; après traitement : 17 $\frac{1}{2}$ - 11).

En aucun cas, nous n'avons vu une hypertension s'exagérer, et nous en déduisons que l'hypertension artérielle est loin de constituer une contre-indication à la thérapeutique tonocardiaque par le *digitalis lanata*.

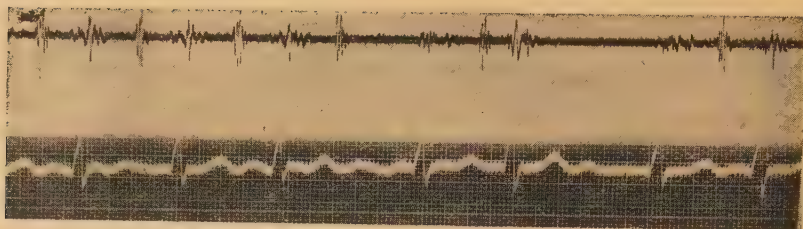
Au contraire, nous pouvons conclure d'une façon générale que la digitale laieuse tend à faire prendre aux chiffres tensionnels quels qu'ils soient une valeur normale.

VII. — MODIFICATIONS ÉLECTROCARDIOGRAPHIQUES.

Les résultats électrocardiographiques que nous avons obtenus objectivent les constatations cliniques ; en particulier, ils nous permettent de nous rendre compte du ralentissement du rythme obtenu par l'emploi du médicament. La série de tracés que nous reproduisons ci-après permet de juger l'action comparée de divers médicaments et du Digilanide.

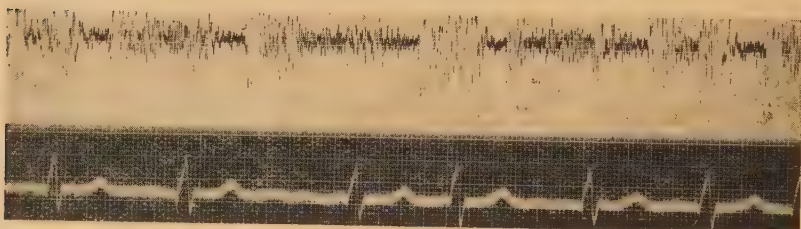
Mais l'électrocardiogramme procure un ensemble de renseignements que l'étude clinique ne saurait fournir à elle seule.

D'une façon générale, les tracés électrocardiographiques



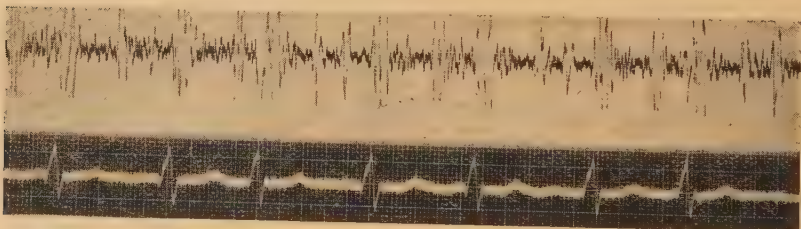
D. II. G... M.

20-XII-40



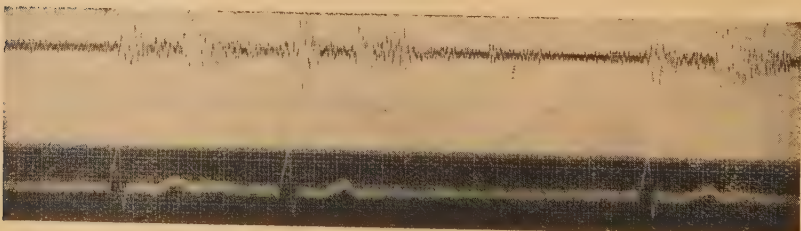
D. II. Après digitaline, quinidine, ouabaine.

17-I-41



D. II. Après digitaline, sucre-insuline, aminophylline.

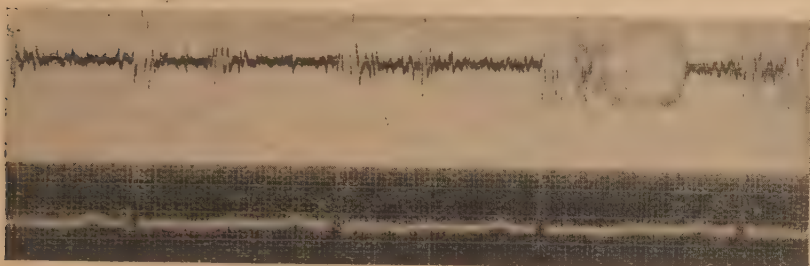
27-II-41



D. II. Après digilanide.

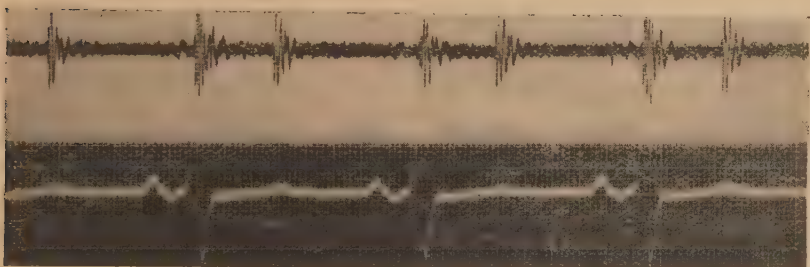
6-III-41

tendent, après l'administration de Digilanide, à prendre un aspect normal : les accidents sont mieux individualisés, moins empâtés, plus nets et d'amplitude beaucoup plus considérable, comme en témoignent les tracés suivants qui indiquent l'état du myocarde avant et après le traitement.



D. I. A... M.

22-IV-41



D. I. A... M.

30-VIII-41

Augmentation de l'excitabilité myocardique, diminution de la conductibilité du faisceau de Hiss, telles sont les propriétés qui permettent aux digitaliques de transformer la tachysystolie auriculaire en fibrillation auriculaire. Par l'emploi du Digilanide, nous avons pu réaliser cette transformation, ce qui nous permet de conclure que les lanata-glucosides possèdent bien une action dromotrope négative et bathmotrope positive. Le tracé de flutter auriculaire montre une tachycardie marquée (150 par

minute) et un rapport 4-1 entre les rythmes auriculaire et ventriculaire. Il existe une ébauche d'onde P sur la branche montante de R, une deuxième entre R et T, une troisième se surajoutant à l'onde T, enfin, une quatrième onde P existe entre T et le complexe ventriculaire suivant.

Le tracé obtenu après traitement est un tracé typique d'arythmie complète. (Tracés n° 3).

Nous apportons une preuve de plus de la réalité de l'action dromotrope négative du Digilanide.

Dans le tracé n° 4 du 3 janvier 1942, l'espace P R est prolongé (20/100^e de seconde).

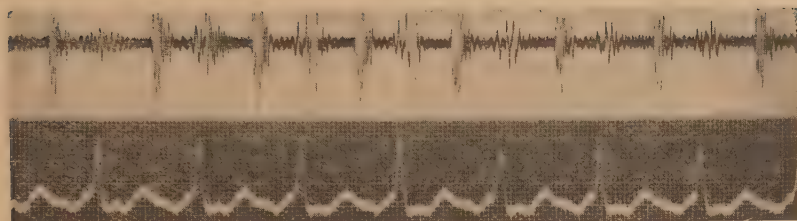
Après traitement : espace P R = 22/100^e de seconde.

Toutefois, cette action ne semble pas aussi intense que celle de la digitaline qui réalise volontiers dans ce cas un blocage beaucoup plus manifeste. (Tracés n° 4).

VIII. — ÉCHECS. INTOLÉRANCES.

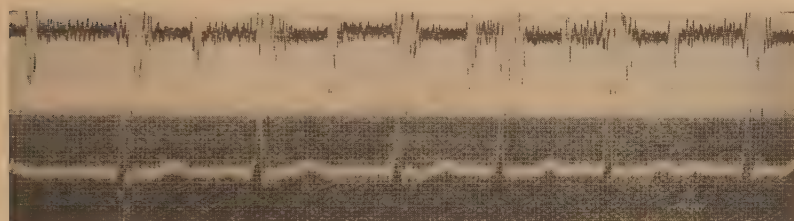
A côté des succès parfois brillants que nous avons obtenus, nous manquerions d'objectivité si nous ne signalions pas nos échecs. En réalité, sur 17 cardiaques traités par le Digilanide, nous n'avons à déplorer que deux insuccès (observations n° 14 et 17). Il s'agissait, dans le premier cas, d'un malade âgé, atteint de sclérose cardiovasculaire très marquée, et ni la thérapeutique par la digitaline, ni celle par le Digilanide n'ont pu aboutir à la compensation cardiaque. Dans le deuxième cas, qui nous a toutefois permis de juger l'efficacité du médicament, nous avons assisté à une mort subite : il s'agissait d'un malade présentant une énorme dilatation des cavités cardiaques avec atrophie et amincissement considérable des parois ventriculaires gauches. Nous ne pouvions, dans ce cas, compter sur un succès. Toute thérapeutique, fut-elle la meilleure, ne saurait prétendre n'avoir jamais eu d'échec.

Plus intéressant est l'unique cas d'intolérance au médicament



D. II. C... R.

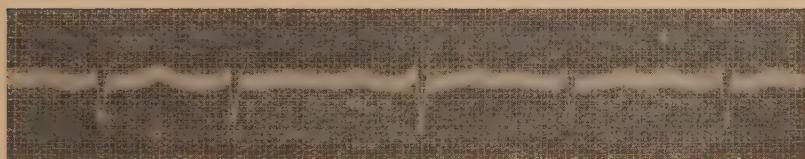
30-VII-41



D. II. C... R.

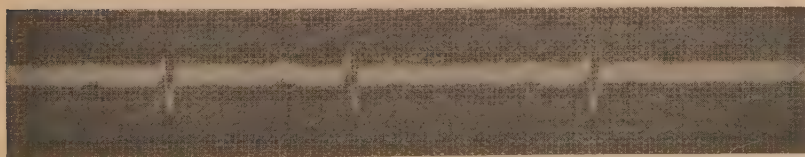
Tracés n° 3.

5-XII-41



D. III. G... P.

3-I-42



D. III.

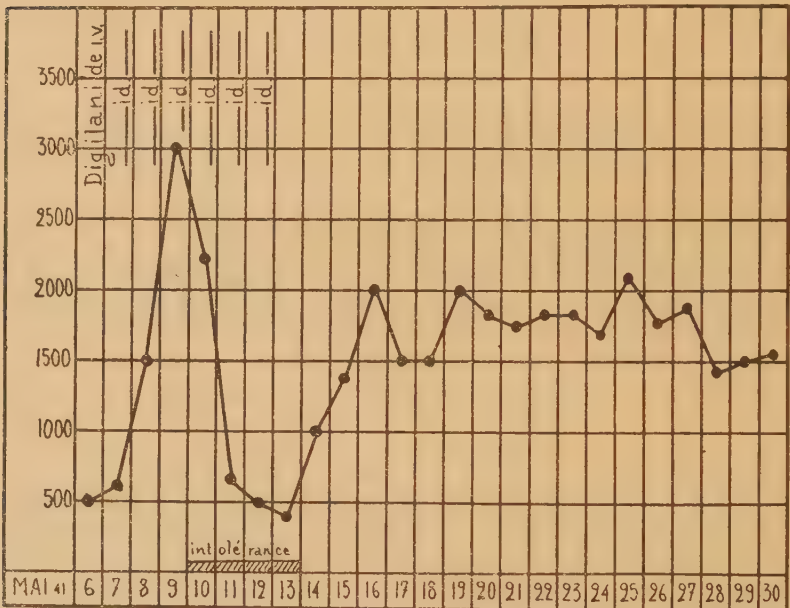
Tracés n° 4.

13-I-42

que nous avons observé. Il s'agissait d'une femme à qui nous donnions le Digilanide par voie intraveineuse et qui a réagi de façon intense à ce médicament :

- fléchissement brutal de la diurèse (courbe n° 5),
- ralentissement excessif du cœur,
- vomissements.

Tels en ont été les signes.



COURBE n° 5.

Les phénomènes d'intolérance ont été accompagnés d'un fléchissement brutal de la diurèse qui a repris un taux normal dès que la médication a été suspendue (Obser. N° 3.)

Tous ces phénomènes s'arrêtent rapidement lorsqu'on diminue la dose du médicament ou lorsqu'on l'arrête.

La reprise du traitement par voie intraveineuse a pu être effectuée après quelques jours d'interruption (en raison des circonstances, nous n'avions pu être ravitaillés à temps en

Digilanide buvable) et la surveillance très étroite de notre malade nous a permis de prévenir l'apparition des incidents et de ne lui ordonner que la dose utile.

IX. — ACTION SUR LE CŒUR SAIN.

Les glucosides de la digitale laineuse, tout comme ceux de la digitale pourprée, se montrent sans action sur le cœur sain lorsqu'ils sont donnés aux doses thérapeutiques.

Nous avons tenté de dépasser les doses thérapeutiques : chez deux de nos sujets, nous avons pratiqué une série d'injections intraveineuses quotidiennes de 4 cc. de médicament pendant 7 à 8 jours. Nous n'avons pas observé de signe d'intoxication de la fibre myocardique si ce n'est un ralentissement progressif du rythme qui ne nous a pas permis de pousser plus avant nos investigations. Il semble que, sur le cœur sain, la première fonction perturbée du muscle cardiaque soit la fonction chronotrope.

L'excitabilité et la conductibilité de la fibre cardiaque n'ont pas été troublées par les doses que nous avons employées. L'étude de la tension artérielle ne permet pas d'apprécier une action vasculaire quelconque.

Enfin, il ne semble pas exister de pouvoir diurétique par action rénale directe : en aucun cas, la diurèse n'a été modifiée.

CHAPITRE VI

Synthèse

L'étude des différents effets thérapeutiques obtenus par l'emploi du digitalis lanata nous permet d'indiquer ses propriétés : ce sont celles des glucosides cardiotoniques habituellement employés. Mais si tous ces glucosides ont des propriétés voisines, ils les possèdent à des degrés divers et nous essaierons de préciser ici la valeur des propriétés des lanata glucosides initiaux sur les diverses fonctions cardiaques, et dans la thérapeutique en général.

FONCTION CHRONOTROPE : Le Digilanide provoque un ralentissement rapide et considérable du rythme cardiaque. Son action est presque aussi intense que celle de la digitaline qui agit plus tardivement mais de façon plus durable. L'ouabaine est très loin de posséder un tel effet.

FONCTION DROMOTROPE : La conductibilité du myocarde est très diminuée par les lanata-glucosides. Ici encore l'effet est moins intense que par l'emploi de digitaline ; l'ouabaine ne possède pas une action dromotrope négative aussi marquée.

FONCTION BATHMOTROPE : Le Digilanide augmente l'excitabilité cardiaque.

FONCTION INOTROPE : **La contractilité du muscle cardiaque est fortement renforcée par les lanata-glucosides** : cette propriété est semblable à celle de l'ouabaïne. La digitaline ne possède pas une action aussi nette.

Les glucosides initiaux de la digitale laineuse étant hydro-solubles, **leur fixation au niveau du cœur est très rapidement effectuée et leur permet d'exercer dans un très court délai la totalité de leur action**. Cette vitesse d'action rappelle celle de l'ouabaïne.

Ainsi nous possédons un tonicardiaque nouveau qui présente les qualités théoriques d'une association ouabaïno-digitalique ; mais tandis qu'une telle association (d'ailleurs réalisée commercialement) est illusoire, l'ouabaïne étant à peu près inactive lorsqu'elle est prise en ingestion, le Digilanide, au contraire, met en jeu toutes ses propriétés, même lorsqu'il est ordonné par voie entérale.

S'ils se fixent rapidement, les glucosides de digitalis lanata n'adhèrent pas très fortement au myocarde : leur élimination est relativement rapide et c'est ce qui explique la moindre durée d'action du produit. **Mais, comme corollaire à ce fait, il faut signaler la moindre toxicité du produit, la non-accumulation dans l'organisme, avec comme conséquence pratique la possibilité d'une marge thérapeutique beaucoup plus grande.**

Le médecin qui ordonne la digitaline est gêné par des limites posologiques restreintes : lorsque la dose du milligramme est atteinte, il doit avoir recours à une autre médication si l'effet thérapeutique n'est pas suffisant. Au contraire, lorsqu'il manie le Digilanide, c'est à la dose d'un milligramme par jour qu'il peut le prescrire, et ceci, pendant plusieurs jours, plusieurs semaines même. Si quelque incident d'intolérance survient, la diminution de la dose est souvent suffisante pour le faire disparaître. Cette possibilité de cure continue réduit à néant les critiques que l'on a pu faire à la digitale laineuse de sa moindre durée d'action, et permet de maintenir pendant plus longtemps le cœur sous l'effet d'un cardiotonique de premier ordre.

L'emploi du Digilanide rend également au praticien les plus grands services dans certains cas où les cardiotoniques habituels sont nuisibles ou dangereux. Dans les cas d'asystolie avancée avec dilatation excessive des cavités cardiaques, l'action ralentissante trop marquée de la digitaline, non compensée par une action cardiodynamique suffisante, ne fait que favoriser davantage la dilatation cardiaque. Les lanata glucosides réduisent ces formes d'asystolie grâce à leur action supérieure de renforcement de la contractilité myocardique.

L'ouabaïne, également, se montre dangereuse dans certains états d'insuffisance myocardique avec hypertonie vagale : sa toxicité est d'autant plus grande que l'insuffisance est plus avancée. Une grande prudence est requise pour son administration qui peut déclencher un état de préfibrillation ventriculaire. Le Digilanide, avec sa posologie à grande marge entre les doses thérapeutiques et les doses toxiques, constitue un médicament beaucoup plus maniable, et partant, moins dangereux.

CHAPITRE VII

Indications

De notre expérimentation clinique et d'après les multiples études faites tant en France qu'à l'étranger sur les glucosides de la digitale laineuse, il ressort que ce nouveau digitalique doit être classé dans la thérapeutique tonicardiaque au même rang que la digitaline et l'ouabaine. Les indications principales de ce produit sont :

1^o) **Les états de décompensation cardiaque**, qu'il s'agisse :

- *d'insuffisance ventriculaire droite* (indication majeure),
- *d'insuffisance ventriculaire gauche*,
- *d'insuffisance cardiaque globale*.

2^o) Pour les raisons que nous avons exposées au cours de notre argumentation, **certaines indications tiennent au fait que les autres tonicardiaques sont :**

- *dangereux* (insuffisance cardiaque avancée),
- *inactifs*,
- *mal tolérés*.

3^o) De même **des indications ressortent de ses propriétés physicochimiques.** On l'emploiera :

- toutes les fois qu'il faut agir *vite*,
- toutes les fois qu'il faut agir *pendant longtemps*.

4^o) Lorsque le cœur n'est pas décompensé, la médication est à tenter dans les cas de tachycardie paroxystique (JUNET et BIANCHI).

Les **contre-indications** sont celles des grands tonicardiaques :

- les états de bloc auriculoventriculaire,
 - les insuffisances cardiaques compliquées d'accidents septiques et de thrombose,
 - la période terminale de l'asystolie,
 - la grande azotémie et les insuffisances hépatiques graves.
-

CHAPITRE VIII

Posologie

Comme nous l'indiquons dans notre chapitre de Synthèse il n'existe pas de règle posologique stricte de l'administration du Digilanide. D'autre part, l'emploi de ce médicament ne dispense pas des émissions sanguines, des ponctions des séreuses, de l'évacuation intestinale, lorsqu'elles se montrent indispensables. L'hygiène générale du cardiaque doit être prescrite de la même façon qu'avec les autres tonicardiaques.

Le Digilanide « Sandoz » est présenté sous quatre formes selon la voie d'administration que le praticien désire utiliser.

I. — Administration par voie parentérale :

1^o) **Voie veineuse** : préférable dans tous les cas où il faut agir vite et fort.

Le médicament se trouve en ampoules de 4 cc. contenant 8/10^e de milligramme de lanata-glucosides A, B et C.

Il est possible d'administrer une ampoule par jour pendant 4 à 6 jours consécutifs, parfois plus longtemps si le malade, restant sous surveillance médicale, le supporte bien. Dans le cas contraire, la thérapeutique peut être continuée par voie buccale avec une dose moindre.

2^o) **Voie intramusculaire** : Nous ne l'avons jamais utilisée. Les ampoules sont de 2 cc., contenant 4/10^e de milligramme de lanata-glucosides A, B et C.

II. — Administration par voie entérale.

1^o) **Voie buccale** : Le Digilanide est présenté sous deux formes :
en solution,
en dragées.

1 cc. de solution, soit XL gouttes, contient 1/2 milligramme de lanata-glucosides.

La dose de LX gouttes par jour (0 mg. 750) nous a paru suffisante dans la plupart des cas et peut être poursuivie pendant 10 à 15 jours et même plusieurs semaines s'il est nécessaire. Lorsque des doses supérieures sont utiles nous préférons employer la voie veineuse, mais per os, le praticien peut sans inconvénient ordonner XC g. pendant 3 à 4 jours.

Comme cure d'entretien, XL gouttes par jour sont une dose suffisante avec laquelle il n'existe guère d'intolérance même si elle est prolongée. Nous conseillons volontiers la posologie suivante qui peut être poursuivie pendant des mois et même des années : XL gouttes à LX gouttes par jour, 2 à 3 jours chaque semaine.

Ces doses sont prises en deux ou trois fois, une heure environ avant l'ingestion alimentaire.

Les dragées sont dosées au 1/4 de milligramme de Digilanide. La posologie est la même.

2^o) **Voie rectale** : nous ne l'avons jamais utilisée. Elle serait utile dans les cas de congestion de la circulation porte. Le médicament est présenté sous forme de suppositoires contenant chacun 1/2 mg. de lanata-glucosides.

La marge posologique qui existe pour l'emploi du Digilanide laisse au médecin traitant une très grande liberté et lui permet de graduer sa médication selon la gravité du cas, tant en ce qui concerne la dose journalière que la durée de la cure. Nous ne saurions indiquer ici de formule type d'administration.

CHAPITRE IX

Conclusions

Notre étude de la valeur thérapeutique de lanata-glucosides initiaux nous permet d'émettre les conclusions suivantes :

1^o) Le Digilanide a **une action ralentissante très marquée sur le rythme cardiaque.**

2^o) S'il ne réduit pas l'arythmie complète, **il assure la quasi-régularité d'énergie des contractions ventriculaires, ce qui permet un fonctionnement à peu près normal du cœur.**

3^o) Le Digilanide, par son action de renforcement considérable de la systole ventriculaire, **assure la réduction rapide de l'insuffisance cardiaque quel que soit son mode** (insuffisance ventriculaire droite, gauche ou globale).

4^o) **L'action diurétique du complexe des lanata-glucosides est intense, supérieure à celle des autres tonicardiaques.** Son association avec d'autres diurétiques est inutile dans la plupart des cas.

5^o) Les accidents d'intolérance observés par l'emploi du médicament sont rares et bénins. Une simple diminution des doses les fait disparaître.

6^o) Contrairement à ce qui se produit pour les glucosides de la digitale pourprée, il n'existe pas, avec la digitale laineuse, de phénomène d'accumulation dans l'organisme.

7^o) La marge thérapeutique est, de ce fait, particulièrement large ; il est possible de maintenir un cœur sous l'action de ce cardiotonique majeur pendant une durée pratiquement illimitée.

8^o) Le Digilanide possède à la fois les indications respectives de la digitaline et de l'ouabaïne. Ses indications, par conséquent très étendues, en font à la fois un médicament d'urgence et un tonicardiaque d'entretien.

Le Digilanide constitue pour le Clinicien une médication nouvelle, de maniement facile, d'efficacité constante, qui doit définitivement prendre sa place parmi les tonicardiaques majeurs au même rang que l'Ouabaïne et la Digitaline.

BIBLIOGRAPHIE

- AUBERTIN (C.) et LE SUEUR (G.). — Traitement de l'asystolie par le Digilanide C. (*Presse Médicale*, pp. 233 et 234, 26 février-1^{er} mars 1941.)
- BABONNEIX (L.). — Les glucosides de la feuille de digitale. (*Gazette des Hôpitaux*, pp. 62-65, 28-31 janvier 1942.)
- BAUKE (E.-E.). — Klinische Digilanidstudien bei intestinaler und parenteraler verabreichung. (*Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 61, pp. 371 à 375, 8 mars 1935.)
- BEIZ. — *Zentralblatt für Chirurgie*, n° 22, 1936.
- BERTHEAU (H.). — Klinische Erfahrungen mit Digilanid. (*Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 60, pp. 1504 à 1506, 5 octobre 1934.)
- BISBINI. — Thèse de l'Université de Modena, 1936.
- BLAS MOIA. — Digitalis lanata. (*Revista Argentina de Cardiologia*, 1, pp. 233 à 236, juillet-août 1934.)
- CONDORELLI (L.) et CORTESE (O.). — Ricerche farmacologiche e cliniche su un glucoside della digitalis lanata. (*La Clinica medica italiana*, 66, pp. 205 à 261, mars 1935.)
- DEUTSCH (B.). — Clinical experiences with Digitalis lanata. (*Gyogyaszat*, 78, p. 70 à 71, 30 janvier 1938.)
- DIETRICH (S.) et SCHWIEGK (H.). — Ein neues Digitalis lanata-glykosid in der Kreislauftherapie. (*Munchener Medizinische Wochenschrift*, 80, pp. 563 et 564, 14 avril 1933.)
- DUGAY (M.-A.). — Contribution expérimentale à l'étude de quelques propriétés pharmaceutiques du totum glycosidique de Digitalis lanata. (*Bulletins et mémoires de la Société de Médecine de Paris*, 140, pp. 531 à 544, 13 novembre 1936.)
- FELSENBRUNN (Von E.). — Ueber intravënose Digilanidtherapie. (*Munchener medizinische Wochenschrift*, 81, pp. 944 à 946, 22 juin 1934.)

- GANDER (J.). — Die Herzwirkungen des Gitalins und Gitaligenins (*Naunyn-Schmiedebergs Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, 164, pp. 324 à 345, 1932.)
- GIRARD (H.). — Thèse de l'Université de Paris, 1937.
- GRÜTZMACHER (F.). — *Medizinische Klinik*, n° 6, pp. 191, 1936.
- HEIM (F.). — Zur Pharmakologie und Klinik der Digitalis lanata. (*Medizinische Klinik*, 33, pp. 243 à 245, 12 février 1937.)
- HOCHREIN (M.) et LECHLEITNER (H.). — Zur Klinik der digitaliswirkung. Erfahrungen mit dem neuen digitalis präparat « Digilanid ». (*Munchener medizinische Wochenschrift*, 80, pp. 727 à 731, 12 mai 1933.)
- HOEKSTRA (R.-A.). — Composition and Cumulative effects of preparations of Folia digitalis purpureae and Folia digitalis lanatae. (*Mededeelingen van het Rijks-Instituut voor pharmacotherapeutisch onderzoek*, 20, pp. 484 à 493, 1930.)
- JAGIC (N.) et ZIMMERMANN (O.). — Beiträge zur Digitalistherapie. (*Wiener Klinische Wochenschrift*, 47, pp. 13 à 18, 5 janvier 1934.)
- JAGIC et FLAUM. — Therapie der Herzkrankheiten, Urban und Schwarzenberg, Berlin, 1935.
- JANSON (P.). — Digilanid, ein neues Herzmittel. (*Zeitschrift für Kreislaufforschung* Zugleich Fortsetzung von *zentralblatt für Hertz und gefasskrankheiten*, 26, p.p 463 à 466, 1^{er} juillet 1934.)
- JANSON. — Klinische und ambulante Erfahrungen mit Digilanid, dem neuen Digitalis präparat Sandoz. (*Therapie der Gegenwart*, 75, pp. 45 et 46, janvier 1934.)
- JUNET (R.). — La thérapeutique de la tachycardie paroxystique. A propos de quelques cas traités par la digitale laineuse. (*Revue médicale de la Suisse Romande*, 60, 25 janvier 1940, p. 13.)
- JUNET (R.) et BIANCHI (M.). — Etude clinique d'un nouveau digitalique : le digilanide. (*Revue médicale de la Suisse Romande*, 59, p. 139, 10 mars 1939.)
- KATZ (E.). — Ueber Erfahrungen mit dem glykosid « Lanadigin ». (*Munchener medizinische Wochenschrift*, 78, pp. 2157 et 2158, 18 décembre 1931.)
- KRUSKEMPER et HÜRTLE. — *Medizinische Klinik*, n° 17, 1935.
- KUMBRUCH (O.). — *Therapie der Gegenwart*, n° 11, 1934.
- LEHMANN (J.). — Ueber rektale Digilanid-Behandlung von Herzkranken. (*Fortschritte der Therapie*, 14, pp. 76 à 80, février 1938.)

- LEVENT (R.). — La digitale laineuse. (*Gazette des Hôpitaux*, pp. 1070 à 1072, 25 août 1937.)
- LOPEZ. — Thèse de Santiago-du-Chili, 1936.
- LUTEMBACHER (R.). — Les glucosides de « *Digitalis lanata* ». Etude clinique. (*Presse Médicale*, 41, pp. 1709 à 1714, 4 novembre 1933.)
— Les glucosides de *Digitalis lanata*. (*Monde Médical*, 45, pp. 62 à 72, 1^{er} février 1935.)
- MANNICH (C.), MOHS (P.) et MAUSS (W.). — Ueber die Glykoside von *Digitalis lanata* Ehrh. (*Archiv der Pharmacie*, 268, pp. 453 à 476, octobre 1930.)
- MARTIN (A.). — Zur Geschichte des gebrauchs der digitalis lanata und anderer digitalisarten. (*Zeitschrift für Kreislaufforschung Zugleich Fortsetzung von zentralblatt für Hertz und Gefasskrankheiten*, 29, pp. 678 à 683, 15 septembre 1937.)
- MERZ (K.-W.). — Naunyn-Schmiedebergs *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmacologie*, 156, pp. 277 à 289, 1930.)
- MOE (G.-K.) et VISSCHER (M.-B.). — Studies on native glucosides of *Digitalis lanata* with particular reference to their effects upon cardiac efficiency and their toxicity. (*Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 64, pp. 65 à 85, septembre 1938.)
- OCCHIONI (P.). — Il rapporto di azione crono-inotropica del complesso glucosideo della *Digitalis lanata* sul miocardio umano ipertrofico-insufficiente. (*Archivio per le Scienze Mediche*, 68, septembre 1939, pp. 245-280.)
- OETTEL (Von H.). — *Digitalis lanata*. Klinisch gesehen : Tatsachen und wertung. (*Medizinische Klinik*, 35, p. 1628, 1939, n° 51.)
- PERROT (E.), BOURCET (P.) et HAMET (R.). — Une nouvelle digitale (*Digitalis lanata* Ehrh). (*Bulletin de l'Académie de Médecine de Paris*, 104, pp. 303 à 309, 4 novembre 1930.)
— Une nouvelle Digitale (*Digitalis lanata* Ehrh). (*Bulletin des Sciences pharmacologiques*, 38, pp. 7 à 16, janvier 1931.)
- POPPER (L.). — Ueber Pandigal. (*Wiener Klinische Wochenschrift*, 45, pp. 1416 et 1417, 11 novembre 1932.)
- RABBENO (A.) et MARINI (O.). — Azione farmacologica comparata della digitale lanata et della digitale purpurea. (*Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie*, 48, pp. 297 à 321, 30 septembre 1934.)
- RIMBAUD (L.), SERRE (H.) et BOUCOMONT (J.). — Action heureuse de digitalis lanata dans deux cas d'insuffisance cardiaque grave. (*Ar-*

chives de la Société des Sciences médicales et biologiques de Montpellier et du Languedoc méditerranéen, 7, pp. 329 à 334, mars 1939.)

ROLLER. — *Therapie der gegenwart*, n° 4, 1937.

ROHR (K.) et WUHRMANN (F.). — Vier jahre klinische Erfahrungen mit digilanid ; unter besonderer. Berücksichtigung einiger therapeutischer. (*Schweizerische medizinische Wochenschrift*, 68, pp. 261 à 265, 12 mars 1938.)

ROTH (O.). — Ueber Herztherapie unter spezieller Berücksichtigung des Digilanid (*Schweizerische medizinische Wochenschrift*, 65, pp. 741 à 745, 17 août 1935.)

ROTHLIN (E.). — Zur Pharmakologie des Digilanid. (*Munchener medizinische Wochenschrift*, 80, pp. 726-727, 12 mai 1933.)

— *Schweizerische medizinische Wochenschrift*, n° 11, 1938.

SARRE (Von H.) und WEYAND (L.). — Intramuskuläre Digitalistherapie. (*Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 66, p. 649, 1940, n° 24.)

SCHALLER (A.-M.). — Thèse de l'Université de Strasbourg, 1939.

SCHÖNBERG. — *Wiener Medizinische Wochenschrift*, n° 23, 1935.

SCHUBERT. — *Fortschritte der therapie*, n° 4, 1936.

SCHUMACHER (G.). — Erfahrungen mit der Digitalis lanata. (*Die Medizinische Welt*, 13, pp. 1231 à 1233, 2 septembre 1939.)

SCHUNCK DE GOLDFIEM (J.). — Etude de l'action de Digitalis lanata Ehr en médecine expérimentale. (*Presse Médicale*, 45, pp. 750 et 751, 19 mai 1937.)

SCHWAB (K.). — Über unsere Beobachtungen mit dem neuen Digitalis preparat « Pandigal ». (*Medizinische Klinik*, 27, pp. 1112 et 1113, 24 juillet 1931.)

SCHWIEGK (H.). — Kreislaufwirkung eines glykosids aus digitalis lanata. (*Zeitschrift für Kreislaufforschung zugleich Fortsetzung von Zentralblatt für Hertz und gefasskrankheiten*, 23, pp. 479 à 484, 1^{er} août 1931.)

— Kreislaufwirkung eines glykosids aus Digitalis lanata. (*Nauhyn-Schmiedebergs Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, 162, pp. 56 à 59, 1931.)

SEIDE (J.). — Klinische Versuche mit dem neuen Digitalis-glukosid « Lanadigin ». (*Munchener medizinische Wochenschrift*, 78, pp. 1259 à 1261, 24 juillet 1931.)

SIMON (I.). — Digitalis purpurea o Digitalis lanata ? (*Minerva Medica*, 1, pp. 305 à 309, 10 mars 1935.)

- SMITHLINE (J.). — Treatment of Cardiac decompensation with rectal digitalistherapy (Digilanid). (*Medical Record*, 145, pp. 27 et 28, 6 janvier 1937.)
- SPAGNOL (G.). — Indagaciones experimentales sobre la digital lanata. (*Revista Sud-Americana de endocrinologia, inmunologia y quimio-terapia*, 16, pp. 783 à 794, 15 octobre 1933.)
- STOLL (A.) et KREIS (W.). — Ueber genuine Digitalisglukoside. (*Munchener medizinische Wochenschrift*, 80, p. 723 à 726, 12 mai 1933.)
- STOLL (A.) et KREIS (W.). — Sur les glucosides digitaliques initiaux. (*Compte rendu de la séance de l'Académie des Sciences* du 6 juin 1933.)
- Sur les glucosides digitaliques initiaux. (*Bulletin des Sciences pharmacologiques*, 40, pp. 321 à 325, juin 1933.)
- STRAUB (W.). — 150 jahre Digitalis. (*Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 65, pp. 888 à 894, 14 septembre 1935.)
- SVEC (F.). — Über die Toxizität und die Resorption des Digilanid. (*Naunyn-Schmiedebergs Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, 179, pp. 157 à 163, 1935.)
- Resorption and toxicity of digilanid. (*Bratislavské lekarske listy*, 15, pp. 1081 à 1089, octobre 1935.)
- TOLLER (E.). — Klinisches uber Pandigal, das Herzmittel aus Digitalis lanata. (*Therapie der Gegenwart*, 73, pp. 237 et 238, mai 1932.)
- VAQUEZ (H.). — Préparations galéniques et glucosides de la Digitale. (*Archives des Maladies du Cœur, des Vaisseaux et du Sang*, 28, pp. 185 à 197, avril 1935.)
- VERGARA (E.). — La « Digitalis lanata ». (*Archivos latino americanos de cardiologia y hematologia*, 6, p. 90, mars-avril 1936 ; p. 115, mai-juin 1936.)
- VOSS (H.). — Die Klinische Wirkungsweise des neuen Digitalis glykosids Lanadigin (Pandigal). (*Die Medizinische Welt*, 6, pp. 528 à 530, 9 avril 1932.)
- ZERA (E.). — Clinical research on Digilanid. (*Medycyna*, pp. 283 à 289, 21 avril 1938.)
-

En ma qualité de censeur de
tour j'ai lu la Thèse ayant pour
titre :

*Etude Thérapeutique des Gluco-
sides de Digitalis Lanata.
(Digilanide)*

par Georges MAZOYER

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression.

Montpellier, le 7 Mai 1942.

Le Professeur,
L. RIMBAUD

Vu :

Montpellier, le 8 Mai 1942.

Le Doyen :
GIRAUD.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Montpellier, le 8 Mai 1942.

Le Recteur,
SARRAILH.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les disserta-
tions qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle
n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

TABLE DES MATIÈRES

Avant-propos	7
Introduction	9

CHAPITRE I

La digitale laineuse	11
-----------------------------------	----

CHAPITRE II

Etude chimique	13
I. — Quelques considérations sur les préparations de Digitalis purpurea	13
II. — Les préparations obtenues à partir de Digitalis lanata .	16
III. — Etude chimique des glucosides de Digitalis lanata	17

CHAPITRE III

Etude pharmacologique	23
------------------------------------	----

CHAPITRE IV

Etude clinique	27
Introduction à l'étude clinique	27
Observations	29
I. — Cas dans lesquels l'insuffisance cardiaque s'accompagne d'arythmie complète	29
A) Cas d'insuffisance cardiaque globale	29
B) Cas d'insuffisance ventriculaire droite	29
C) Cas d'insuffisance ventriculaire gauche	29

II. — Cas d'insuffisance avec rythme cardiaque régulier	45
A) Cas d'insuffisance cardiaque globale	45
B) Cas d'insuffisance ventriculaire droite	51
C) Cas d'insuffisance ventriculaire gauche	59
III. — Cœur normal	64

CHAPITRE V

Analyse et interprétation des faits cliniques	67
I. Action sur le rythme	67
Action sur la tachycardie	67
Action sur l'arythmie complète	70
II. Action sur l'énergie du myocarde	72
III. Action diurétique	74
IV. Action sur les phénomènes de stase	78
V. Action sur la dyspnée et la cyanose	78
VI. Action sur la tension artérielle	79
VII. Modifications électrocardiographiques	79
VIII. Echecs. Intolérances	82
IX. Action sur le cœur sain	85

CHAPITRE VI

Synthèse	87
-----------------------	-----------

CHAPITRE VII

Indications	91
--------------------------	-----------

CHAPITRE VIII

Posologie	93
------------------------	-----------

CHAPITRE IX

Conclusions	95
--------------------------	-----------

* * *

Bibliographie	97
----------------------------	-----------

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je reste fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !
